

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 1,5 mg kapsel, hard
Reagila 3 mg kapsel, hard
Reagila 4,5 mg kapsel, hard
Reagila 6 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Reagila 1,5 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 1,5 mg kariprazin.

Reagila 3 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 3 mg kariprazin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 0,0003 mg allurarød AC (E 129).

Reagila 4,5 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 4,5 mg kariprazin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 0,0008 mg allurarød AC (E 129).

Reagila 6 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 6 mg kariprazin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 0,0096 mg allurarød AC (E 129).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Reagila 1,5 mg kapsel, hard

‘Størrelse 4’ (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med hvit ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt “GR 1.5” med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.

Reagila 3 mg kapsel, hard

‘Størrelse 4’ (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med grønn ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt “GR 3” med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.

Reagila 4,5 mg kapsel, hard

‘Størrelse 4’ (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med grønn ugjennomsiktig øvre del og grønn ugjennomsiktig nedre del påtrykt “GR 4.5” med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.

Reagila 6 mg kapsel, hard

‘Størrelse 3’ (ca. 15,9 mm lengde) hard gelatinkapsel med lilla ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt “GR 6” med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reagila er indisert for behandling av schizofreni hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose med kariprazin er 1,5 mg én gang daglig. Deretter kan denne dosen økes langsomt i trinn på 1,5 mg til en maksimaldose på 6 mg/dag etter behov. Den laveste effektive dosen skal opprettholdes ut fra den behandlende legens kliniske skjønn. På grunn av den lange halveringstiden til kariprazin og dets aktive metabolitter, vil endringer av dosen ikke reflekteres fullt ut i plasma på flere uker. Pasienter bør overvåkes for bivirkninger og behandlingsrespons i flere uker etter start av kariprazinbehandlingen og etter hver doseendring (se pkt. 5.2).

Bytte fra andre antipsykotika til kariprazin

Ved bytte fra andre antipsykotika til kariprazin bør gradvis kryssitrering vurderes, med gradvis seponering av tidligere behandling mens behandling med kariprazin initieres.

Bytte til andre antipsykotika fra kariprazin

Ved bytte til andre antipsykotika fra kariprazin er det ikke nødvendig med kryssitrering, det nye antipsykotikumet bør initieres med sin laveste dose mens kariprazin seponeres. Det bør tas med i vurderingen at plasmakonsentrasjonen av kariprazin og dets aktive metabolitter vil reduseres med 50 % i løpet av ~1 uke (se pkt. 5.2).

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer en dose, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig. Hvis det imidlertid nesten er tid for neste dose, skal pasienten hoppe over den glemte dosen og ta neste dose i tråd med vanlig doseregime. Det er ikke anbefalt å ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Spesiell populasjon

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/minutt og < 89 ml/minutt). Sikkerhet og effekt av kariprazin er ikke vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt). Bruk av kariprazin er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 – 9). Sikkerhet og effekt av kariprazin er ikke vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt

leverfunksjon (Child-Pugh score 10 – 15). Bruk av kariprazin er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Tilgjengelige data hos eldre pasienter ≥ 65 år behandlet med kariprazin er ikke tilstrekkelig for å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.2). Mer forsiktighet bør derfor utvises ved dosevalg hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kariprazin hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Reagila er til peroral bruk, skal tas én gang daglig til samme tid, med eller uten mat.

Unngå inntak av alkohol ved bruk av kariprazin (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt 4.5).

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-induktorer (se pkt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker og -atferd

Mulighet for suicidalitet (selvmordstanker, selvmordsforsøk og gjennomført selvmord) er forbundet med psykotiske lidelser, og blir vanligvis rapportert tidlig etter initiering eller bytte av antipsykotisk behandling. Høyrisikopasienter bør overvåkes nøye ved antipsykotisk behandling.

Akatisi, rastløshet

Akatisi og rastløshet er en hyppig forekommende bivirkning ved bruk av antipsykotika. Akatisi er en bevegelsesforstyrrelse som kjennetegnes ved en følelse av indre rastløshet og et tvingende behov for å være i konstant bevegelse, så vel som atferd som å gynge mens en står eller sitter, løfte føttene som om en marsjerer på stedet og å krysse og avkrysse beina stadig vekk mens en sitter. Da kariprazin forårsaker akatisi og rastløshet, bør det brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponert for, eller som allerede viser symptomer på akatisi. Akatisi utvikles tidlig i behandlingen. Nøye overvåking i den første behandlingsfasen er derfor viktig. Forebygging inkluderer langsom opptitrering; behandlende tiltak inkluderer lett nedtitrering av kariprazin eller anti-EPS-legemidler. Dosen kan justeres, basert på individuell respons og tolerabilitet (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi er et syndrom som består av potensielt irreversible, rytmiske, ufrivillige bevegelser, særlig i tunge og/eller ansikt, som kan utvikles hos pasienter som behandles med antipsykotika. Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient som behandles med kariprazin, skal seponering vurderes.

Parkinsons sykdom

Hvis antipsykotiske legemidler forskrives til pasienter med Parkinsons sykdom, kan disse legemidlene forverre den underliggende sykdommen og forverre symptomene på Parkinsons sykdom. Leger bør derfor vurdere nytte-risiko-forholdet ved forskrivning av kariprazin til pasienter med Parkinsons sykdom.

Okulære symptomer/katarakt

I prekliniske studier av kariprazin ble uklar linse/katarakt observert hos hund (se pkt. 4.8 og 5.3). Kausalitet mellom linseforandringer/katarakt sett i humanstudier og bruk av kariprazin har imidlertid ikke blitt fastslått. Likevel bør pasienter som utvikler symptomer som er potensielt relatert til katarakt rådes til oftalmologisk undersøkelse og revurderes for videre behandling.

Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)

Et potensielt dødelig symptomkompleks som kalles NMS er rapportert i forbindelse med antipsykotisk behandling. De kliniske manifestasjonene av NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, forhøyede serumkreatinfosfokinasenivåer, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller ustabilt blodtrykk, takykardi, diaforese og hjerterytmie). Ytterligere tegn kan omfatte myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner på NMS, skal kariprazin seponeres umiddelbart.

Anfall og kramper

Kariprazin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere anfall eller med tilstander som potensielt senker krampestrekkningen.

Eldre pasienter med demens

Kariprazin er ikke studert hos pasienter med demens, og anbefales ikke som behandling av pasienter med demens på grunn av økt risiko for dødelighet.

Risiko for cerebrovaskulær hendelse (CVA)

Randomiserte, placebokontrollerte, kliniske studier hos demenspasienter har for visse atypiske antipsykotika vist ca. 3 ganger høyere risiko for CVA. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientgrupper. Kariprazin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Kardiovaskulære sykdommer

Blodtrykksendringer

Kariprazin kan forårsake både ortostatisk hypotensjon og hypertensjon (se pkt. 4.8). Kariprazin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom som predisponerer for blodtrykksendringer. Blodtrykket bør overvåkes.

Endringer i elektrokardiogram (EKG)

QT-forlengelse kan utvikle seg hos pasienter som behandles med antipsykotika.

Det ble ikke påvist forlenget QT-intervall med kariprazin, sammenlignet med placebo, i en klinisk studie som var designet for å vurdere QT-forlengelse (se pkt. 5.1). I kliniske studier har bare noen få, ikke-alvorlige QT-forlengelser blitt rapportert med kariprazin (se pkt. 4.8). Derfor bør kariprazin brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, hos pasienter med QT-forlengelse i familien eller hos pasienter som behandles med legemidler som kan gi QT-forlengelse (se pkt. 5.1).

Venøs tromboembolisme (VTE)

Det er rapportert om tilfeller av VTE i forbindelse med bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med kariprazin, og forebyggende tiltak iverksettes.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Pasienter som er diagnostisert med diabetes mellitus og pasienter med risikofaktorer for diabetes mellitus (f.eks. overvekt, diabetes i familien) som begynner behandling med atypiske antipsykotika bør overvåkes med tanke på serumnivåer av glukose. Det er rapportert glukoserelaterte bivirkninger med kariprazin i kliniske studier (se pkt. 5.1).

Vektendringer

Signifikant vektøkning er observert ved bruk av kariprazin. Pasientens vekt bør overvåkes regelmessig (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Reagila 3 mg, 4,5 mg og 6 mg harde kapsler inneholder allurarød AC (E 129) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensial for at andre legemidler påvirker kariprazin

Metabolismen av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter, desmetylkariprazin (DCAR) og didesmetylkariprazin (DDCAR) blir hovedsakelig mediert via CYP3A4 med et mindre bidrag fra CYP2D6.

CYP3A4-hemmere

Ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, gir en dobling av plasmaeksposering av samlet kariprazin (summen av kariprazin og dets aktive metabolitter) under kortvarig (4 dager) samtidig administrering, uansett om ubundne eller ubundne + bundne deler overveies.

På grunn av den lange halveringstiden til de aktive delene av kariprazin kan det forventes ytterligere økt plasmaeksposering av samlet kariprazin ved lengre samtidig administrering. Derfor er samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. boseprevir, klaritromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kontraindisert (se pkt. 4.3). Inntak av grapefruktjuice bør unngås.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-induktorer kan føre til en betydelig reduksjon av samlet kariprazin. Derfor er samtidig administrering av kariprazin og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, prikkperikum (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) kontraindisert (se pkt. 4.3).

CYP2D6-hemmere

CYP2D6-medierte veier spiller en liten rolle i metabolismen av kariprazin, hovedveien er via CYP3A4 (se pkt. 5.2). Derfor er det usannsynlig at CYP2D6-hemmere har en klinisk relevant effekt på metabolismen av kariprazin.

Potensial for at kariprazin påvirker andre legemidler

P-glykoprotein-(P-gp)-substrater

Kariprazin er en P-gp-hemmer *in vitro* ved dets teoretiske maksimale konsentrasjon i tarmen. De kliniske følgene av denne effekten er ikke helt fastslått, men bruk av P-gp-substrater med smalt terapeutisk vindu, som f.eks. dabigatran og digoksin kan kreve særlig overvåking og dosejusteringer.

Hormonelle prevensjonsmidler

I en interaksjonsstudie gav 28 dagers behandling med 6 mg kariprazin daglig ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler (etinylostradiol og levonorgestrel).

Farmakodynamiske interaksjoner

På grunn av kariprazins primære effekt på sentralnervesystemet, må Reagila brukes med forsiktighet sammen med andre sentraltvirkende legemidler og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner skal rådes til ikke å bli gravide mens de bruker Reagila. Kvinnelige pasienter i fertil alder skal bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling og i minst 10 uker etter siste dose med Reagila.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av kariprazin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert misdannelser hos rotte (se pkt. 5.3).

Reagila anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon. Etter avsluttet behandling med kariprazin bør prevensjon brukes i minst 10 uker på grunn av den langsomme elimineringen av aktive metabolitter.

Hos nyfødte som blir eksponert for antipsykotika (inkludert kariprazin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, er det risiko for bivirkninger etter fødselen, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan variere med hensyn til alvorlighetsgrad og varighet. Det er rapportert om uro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller problemer med å suge. Disse komplikasjonene varierte i alvorlighetsgrad. I noen tilfeller har symptomene vært selvbegrensende, i andre tilfeller har det vært nødvendig med behandling ved intensivavdeling og forlenget sykehusopphold. Nyfødte må derfor overvåkes nøye.

Amming

Det er ikke kjent om kariprazin eller dets viktigste aktive metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Kariprazin og dets metabolitter blir utskilt i melken til diegivende rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør derfor opphøre under behandling med kariprazin.

Fertilitet

Effekten av kariprazin på fertilitet hos mennesker er ikke vurdert. I rottestudier ble det observert lavere fertilitet og befruktningsindeks hos hunndyr (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kariprazin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner, inntil de er rimelig sikre på at behandling med Reagila ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkninger med kariprazin i doseområdet 1,5 – 6 mg er akatisi (19 %) og parkinsonisme (17,5 %). De fleste bivirkningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkningstabell

Legemiddelbivirkninger, basert på samlede data fra studier med kariprazin ved schizofreni, er angitt i henhold til organklasser og foretrukne termer i tabell 1.

Bivirkningene er rangert etter frekvens, de hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Legemiddelbivirkninger som forekommer hos pasienter med schizofreni

MedDRA Organklasse- system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til < 1/1000)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi Eosinofili	Nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet				Hyper- sensitivitet	
Endokrine sykdommer			Reduksjon av tyreoidea- stimulerende hormon i blodet	Hypo- tyreoidisme	
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Dyslipidemi Vektøkning Nedsatt appetitt Økt appetitt	Unormalt nivå av natrium i blodet Diabetes mellitus Forhøyet blodsukker		
Psykiatriske lidelser		Søvn- forstyrrelser ¹ Angst	Selvmonds- relatert atferd Delirium Depresjon Nedsatt libido Økt libido Erekttil dysfunksjon		
Nevrologiske sykdommer	Akatisi ² Parkinson- isme ³	Sedasjon Svimmelhet Dystoni ⁴ Andre ekstra- pyramidale lidelser og unormale bevegelses- forstyrrelser ⁵	Tardiv dyskinesi Dyskinesi ⁶ Dysetesi Letargi	Anfall/kramper Amnesi Afasi	Malignt nevroleptika- syndrom
Øyesykdommer		Tåkesyn	Økt intraokulært trykk Akkommo- dasjonsforstyr- relser	Katarakt Fotofobi	

MedDRA Organklasse- system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Ikke kjent
			Redusert skarpsyn Øyeirritasjon		
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo		
Hjertesykdom mer		Takyarytmi	Lednings- forstyrrelser i hjertet Bradyarytmi QT-forlengelse på EKG Unormal T- bølge på EKG		
Karsykdommer		Hypertensjon	Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorg aner, thorax og mediastinum			Hikke		
Gastrointestina le sykdommer		Oppkast Kvalme Forstoppelse	Gastro- øsofageal reflukssykdom	Dysfagi	
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i leverenzymmer	Forhøyet bilirubin i blodet		Toksisk hepatitt
Hud- og underhudsykd ommer			Kløe Utslett		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Forhøyet nivå av kreatinfosfo- kinase i blodet		Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier			Dysuri Pollakisuri		
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Neonatalt legemiddel- abstinens- syndrom (se pkt. 4.6)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon sstedet		Fatigue	Tørste		

¹Søvnforstyrrelser: Insomni, unormale drømmer/mareritt, søvnforstyrrelser ved endret døgnrytme, dyssomni, hypersomni, initiell insomni, insomni midt på natten, mareritt, søvnforstyrrelser, somnambulisme, terminal insomni

²Akatisi: Akatisi, psykomotorisk hyperaktivitet, rastløshet

³Parkinsonisme: Akinesi, bradykinesi, bradyfreni, tannhjulsrigiditet, ekstrapyramidal lidelse, gangforstyrrelser,

hypokinesi, leddstivhet, tremor, maskelignende ansiktsuttrykk, muskelstivhet, stivhet i muskler og skjelett, nakkestivhet, parkinsonisme

⁴Dystoni: Blefarospasme, dystoni, muskelstramhet, oromandibulær dystoni, torticollis, kjevesperre

⁵Andre ekstrapyramidale lidelser og unormale bevegesforstyrrelser: Balanseforstyrrelser, bruxisme, sikling, dysartri, avvikende gange, unormal glabellarrefleks, hyporefleksi, bevegesforstyrrelser, "Restless legs"-syndrom, hypersalivasjon, forstyrrede tungebevegelser

⁶Dyskinesi: Koreoatetose, dyskinesi, grimaser, okulogyrisk krise, utstrakt tunge

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Uklar linse/katarakt

Utvikling av katarakt ble observert i prekliniske studier med kariprazin (se pkt. 5.3). Utvikling av katarakt ble derfor nøye overvåket med spaltelampeundersøkelser i de kliniske studiene, og pasienter med katarakter ble ekskludert. I løpet av det kliniske utviklingsprogrammet av kariprazin ved schizofreni ble det rapportert få katarakter, karakterisert av mindre uklarhet i linsen uten synsnedsettelse (13 / 3192; 0,4 %). Enkelte pasienter hadde konfunderende faktorer. Den vanligste rapporterte okulære bivirkning var uklart syn (placebo: 1 / 683; 0,1 %, kariprazin: 22 / 2048; 1,1 %).

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I kortvarige studier ble insidensen av EPS observert hos 27 %, 11,5 %, 30,7 % og 15,1 % av pasienter behandlet med henholdsvis kariprazin, placebo, risperidon og aripiprazol. Akatisi ble rapportert hos 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % og 9,9 % av pasienter behandlet med henholdsvis kariprazin, placebo, risperidon og aripiprazol. Dystoni ble observert hos 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % og 0,7 % av pasienter på henholdsvis kariprazin, placebo, risperidon og aripiprazol.

I den placebokontrollerte delen av langtidsstudien på vedlikeholdseffekt, var EPS 13,7 % i kariprazingruppen sammenlignet med 3,0 % hos de placebobehandlede pasientene. Akatisi ble rapportert hos 3,9 % hos pasienter behandlet med kariprazin, versus 2,0 % i placebogruppen. Parkinsonisme forekom hos 7,8 % og 1,0 % i henholdsvis kariprazin- og placebogruppen.

I studien av negative symptomer ble EPS rapportert hos 14,3 % i kariprazingruppen og 11,7 % hos pasienter behandlet med risperidon. Akatisi ble rapportert hos 10,0 % av pasienter behandlet med kariprazin og 5,2 % i risperidongruppen. Parkinsonisme forekom hos 5,2 % og 7,4 % hos pasienter behandlet med henholdsvis kariprazin og risperidon. De fleste tilfeller av EPS var av lett til moderat intensitet og kunne behandles med vanlige anti-EPS-legemidler. Det var få tilfeller av seponering på grunn av EPS-relaterte bivirkninger.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Det er rapportert tilfeller av VTE, inkludert tilfeller av lungeembolisme og tilfeller av dyp venetrombose med antipsykotika – Hyppighet: Ikke kjent.

Forhøyede levertransaminaser

Forhøyede levertransaminaser (alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT]) er hyppig observert ved behandling med antipsykotika. I kliniske studier med kariprazin var insidensen av forhøyede ALAT/ASAT-verdier 2,2 % av pasienter behandlet med kariprazin, 1,6 % med risperidon og 0,4 % med placebo. Ingen av pasientene behandlet med kariprazin hadde leverskade.

Vektendringer

I kortvarige studier var det en litt høyere gjennomsnittlig kroppsvektøkning i kariprazingruppen enn i placebogruppen; henholdsvis 1 kg og 0,3 kg. I den langvarige studien av vedlikeholdseffekt var det ingen klinisk relevant forskjell i endringen av kroppsvekt fra baseline til slutten av behandlingen (1,1 kg for kariprazin og 0,9 kg for placebo). I den åpne fasen av studien utviklet 9,0 % av pasientene behandlet med kariprazin i 20 uker potensielt klinisk signifikant (PCS) vektøkning (definert som økning ≥ 7 %), mens i løpet av den dobbeltblindede fasen opplevde 9,8 % av pasientene som fortsatte behandlingen med kariprazin PCS-vektøkning versus 7,1 % av pasientene som var randomiserte til placebo etter 20 ukers behandling med kariprazin i den åpne fasen. I studien av negative symptomer var gjennomsnittlig endring av kroppsvekt -0,3 kg for kariprazin og +0,6 kg for risperidon, og PCS-vektøkning ble observert hos 6 % i kariprazingruppen og 7,4 % i risperidongruppen.

QT-forlengelse

Det ble ikke påvist forlenget QT-intervall med kariprazin, sammenlignet med placebo, i en klinisk studie som var designet for å vurdere QT-forlengelse (se pkt. 5.1). I andre kliniske studier har bare noen få, ikke-alvorlige QT-forlengelser blitt rapportert med kariprazin. I løpet av den langvarige behandlingsperioden i åpen fase hadde 3 pasienter (0,4 %) QTcB > 500 msek, hvorav én også hadde QTcF > 500 msek. En økning på > 60 msek fra baseline ble observert hos 7 pasienter (1 %) for QTcB og hos 2 pasienter (0,3 %) for QTcF. I den langvarige studien av vedlikeholdseffekt ble en økning på > 60 msek fra baseline observert hos 12 pasienter (1,6 %) for QTcB og hos 4 pasienter (0,5 %) for QTcF i den åpne fasen. I løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden ble økninger på > 60 msek fra baseline i QTcB observert hos 3 pasienter behandlet med kariprazin (3,1 %) og 2 pasienter behandlet med placebo (2 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsiktet akutt overdosering (48 mg/dag) ble rapportert hos én pasient. Denne pasienten opplevde ortostatisk hypotensjon og sedasjon. Pasienten ble fullstendig restituert samme dag.

Behandling av overdosering

Behandling av overdosering bør konsentreres om støttende behandling, inkludert opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilasjon samt symptomatisk behandling. Kardiovaskulær overvåking bør igangsettes umiddelbart, inkludert kontinuerlig elektrokardiografisk overvåking med tanke på arytmier. I tilfelle av alvorlige ekstapyramidale symptomer bør antikolinergt legemiddel administreres. Da kariprazin har høy plasmaproteinbinding, er det usannsynlig at hemodialyse er nyttig i behandling av overdosering. Nøye medisinsk oppfølging og overvåking bør fortsette inntil pasienten er restituert.

Det finnes intet spesifikt antidot mot kariprazin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05A X15

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til kariprazin er ikke fullt ut kjent. Imidlertid kan den terapeutiske effekten av kariprazin bli mediert ved en kombinasjon av partiell agonist-aktivitet på dopamin D₃-, D₂- (Ki-verdier på henholdsvis 0,085-0,3 nM versus 0,49-0,71 nM) og serotonin 5-HT_{1A}-reseptorer (Ki-verdier på 1,4-2,6 nM) og antagonist-aktivitet på serotonin 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}- og histamin H₁-reseptorer (Ki-verdier på henholdsvis 0,58-1,1 nM, 18,8 nM og 23,3 nM). Kariprazin har lav affinitet til serotonin 5-HT_{2C}-reseptorer og adrenerge α₁-reseptorer (Ki-verdier på henholdsvis 134 nM og 155 nM). Kariprazin har ingen målbar affinitet til kolinerge muskarinreseptorer (IC₅₀ > 1000 nM). De to viktigste metabolittene, desmetylkariprazin og didesmetylkariprazin har en tilsvarende *in vitro* reseptorbinding og funksjonell aktivitetsprofil som modersubstansen.

Farmakodynamiske effekter

Prekliniske studier *in vivo* viste at kariprazin bindes til D₃-reseptorer i samme grad som D₂-reseptorer ved farmakologisk effektive doser. Det er en doseavhengig binding til dopamin D₃- og D₂-reseptorer i hjernen (med særlig binding i områder med høyere D₃-uttrykk) hos pasienter med schizofreni innenfor det terapeutiske doseområdet for kariprazin i 15 dager.

Effektene av kariprazin på QT-intervallet ble vurdert hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse. Holter-monitorering ble utført hos 129 pasienter i løpet av en tolv-timers periode ved baseline og steady state. Det ble ikke påvist forlenget QT-intervall etter supratherapeutiske doser (9 mg/dag eller 18 mg/dag). Ingen pasienter som ble behandlet med kariprazin opplevde økninger i QTc på ≥ 60 msek fra baseline, og heller ingen pasienter opplevde et QTc på > 500 msek i løpet av studien.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt ved korttidsbruk

Effekten av kariprazin ved behandling av akutt schizofreni ble studert i tre multisenter, multinasjonale, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte 6-ukersstudier med 1754 pasienter i alderen 18 til 60 år. Det primære endepunktet var endring fra baseline til uke 6 i totalscore i «Positive and Negative Syndrome Scale» (PANSS), og det sekundære endepunktet var endring fra baseline til uke 6 i «Clinical Global Impressions-Severity» (CGI-S) i alle akutte schizofrenistudier. I en multinasjonal placebokontrollert studie som brukte faste doser på 1,5 mg, 3,0 mg og 4,5 mg kariprazin og 4,0 mg risperidon for analysefølsomhet, viste alle kariprazindoser og den aktive kontrollen statistisk signifikant forbedring i både primært og sekundært endepunkt sammenlignet med placebo. I en annen multinasjonal placebokontrollert studie som brukte faste doser på 3,0 mg og 6,0 mg kariprazin og 10 mg aripiprazol for analysefølsomhet, viste begge kariprazindosene og den aktive kontrollen statistisk signifikant forbedring i både primært og sekundært endepunkt sammenlignet med placebo. I en tredje multinasjonal placebokontrollert studie som brukte faste/fleksible doser på 3,0 – 6,0 mg og 6,0 – 9,0 mg kariprazin, viste begge kariprazindosegrupper statistisk signifikant forbedring i både primært og sekundært endepunkt sammenlignet med placebo. Resultatene for den primære effektparameteren er oppsummert i tabell 2 nedenfor. Resultatene for den sekundære effektparameteren (CGI) og ytterligere endepunkter støttet det primære endepunktet.

Tabell 2 Endringer i PANSS totalscore fra baseline til uke 6 i studier på akutt forverring av schizofreni —ITT-populasjon

	<i>Gjennomsnittlig baseline $\pm$ SD</i>	<i>LS gjennomsnittlig endring (SE)</i>	<i>Behandlingsforskjell versus placebo (95 % KI)</i>	<i>P-verdi</i>
PANSS total (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 $\pm$ 9,22	–13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dag	97,1 $\pm$ 9,13	–21,27 (1,77)	–7,97 (–12,94, –3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/dag	97,2 $\pm$ 8,66	–21,45 (1,74)	–8,16 (–13,09, –3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/dag	96,7 $\pm$ 9,01	–23,77 (1,74)	–10,48 (–15,41, –5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/dag	98,1 $\pm$ 9,50	–29,27 (1,74)	–15,98 (–20,91, –11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n = 604)				
Placebo	96,5 $\pm$ 9,1	–14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/dag	96,1 $\pm$ 8,7	–20,2 (1,5)	–6,0 (–10,1, –1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/dag	95,7 $\pm$ 9,4	–23,0 (1,5)	–8,8 (–12,9, –4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dag	95,6 $\pm$ 9,0	–21,2 (1,4)	–7,0 (–11,0, –2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				

Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 til 6 mg/dag	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazin 6 til 9 mg/dag	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

KI = konfidensintervall; ITT = intention to treat; LS mean = minste kvadraters gjennomsnitt; PANSS = "Positive and Negative Syndrome Scale".

*sammenlignet med placebo

Effekt ved langtidsbruk

Effekten av kariprazin for å opprettholde den antipsykotiske effekten ble undersøkt i en klinisk langtidsstudie med randomisert seponering. I alt 751 pasienter med akutte symptomer på schizofreni fikk kariprazin 3 – 9 mg/dag i 20 uker, hvorav 337 fikk kariprazin i doseområde 3 eller 6 mg/dag. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å få faste doser av 3 eller 6 mg kariprazin (n = 51) eller placebo (n = 51) ved en dobbeltblindet metode i opptil 72 uker. Det primære utfallet av studien var tid til tilbakefall. Ved avslutningen av studien hadde 49,0 % av pasientene på placebo vs. 21,6 % av pasientene på kariprazin hatt et tilbakefall av symptomer på schizofreni. Tid til tilbakefall (92 vs. 326 dager – basert på den 25. persentilen) var derfor signifikant lengre i kariprazingruppen enn i placebogruppen (p = 0,009).

Effekt ved hovedsakelig negative symptomer på schizofreni

Effekten av kariprazin på hovedsakelig negative symptomer på schizofreni ble undersøkt i en 26-ukers multisenter, dobbeltblindet og aktivt kontrollert klinisk studie. Kariprazin (doseområde 3 – 6 mg, måldose 4,5 mg) ble undersøkt, sammenlignet med risperidon (doseområde 3 - 6 mg, måldose 4 mg) hos pasienter med vedvarende, hovedsakelig negative symptomer på schizofreni (n = 461). 86 % av pasientene var under 55 år, 54 % av disse var menn.

Vedvarende hovedsakelig negative symptomer ble definert som symptomer som varer i et tidsrom på minst 6 måneder med høyt nivå av negative symptomer og lavt nivå av positive symptomer [(PANSS faktorscore for negative symptomer ≥ 24, en score på ≥ 4 for minst 2 av 3 punkter i PANSS (N1: følelsesløshet, N4: avolisjon og N6: knapphet av tale) samt PANSS faktorscore for positive symptomer ≤ 19]. Pasienter med sekundært negative symptomer, for eksempel moderate til alvorlige depressive symptomer og klinisk relevant parkinsonisme (EPS) ble ekskludert.

Både kariprazin- og risperidon-pasientgruppene har vist statistisk signifikant forbedring i endringen fra baseline for den primære effektparameteren, PANSS faktorscore for negative symptomer (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Det ble imidlertid observert en statistisk signifikant forskjell (p = 0,002) til fordel for kariprazin foran risperidon fra uke 14 og utover (tabell 3). Både kariprazin- og risperidon-pasientgruppene har vist statistisk signifikant forbedring i endring fra baseline for den sekundære effektparameteren, totalscore i «Personal and Social Performance» (PSP) (p < 0,001). Det ble imidlertid observert en statistisk signifikant forskjell (p = 0,001) til fordel for kariprazin foran risperidon fra uke 10 og utover (tabell 3).

Forskjeller i Clinical Global Impression Severity- (p = 0,005) og Forbedring (p < 0,001)-skalaer, så vel som PANSS-FSNS-responstrater (PANSS FSNS ≥ 30 % forbedring ved uke 26; p = 0,003) støttet funnene i de primære og sekundære effektparametrene.

Tabell 3 Sammenligning av resultater i studien RGH-188-005

Effektparameter	Kariprazin LS gj.sn.	Risperidon- LS gj.sn.	Anslått behandlings- forskjell	95 % KI	p-verdi
PANSS-FSNS ved baseline	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS ved uke 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS Cfb til uke 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Total PSP ved	48,8	48,2	-	-	-

baseline					
Total PSP ved uke 26	64,0	59,7	-	-	-
Total PSP CfB til uke 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

CfB = endring fra baseline

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kariprazin i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av schizofreni. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kariprazin har to farmakologisk aktive metabolitter med lignende aktiviteter som kariprazin, desmetylkariprazin (DCAR) og didesmetylkariprazin (DDCAR). Samlet kariprazin-eksponering (summen av kariprazin + DCAR og DDCAR) nærmer seg 50 % av steady state eksponering i løpet av ~1 uke med daglig dosering, mens 90 % av steady state oppnås i løpet av 3 uker. Ved steady state er eksponeringen for DDCAR ca. to til tre ganger høyere enn for kariprazin, og eksponeringen for DCAR er ca. 30 % av eksponeringen for kariprazin.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet for kariprazin er ikke kjent. Kariprazin absorberes godt etter peroral administrering. Etter administrering av gjentatte doser, oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner for kariprazin og de viktigste aktive metabolittene ca. 3 – 8 timer etter dosering.

Administrering av én enkelt dose med 1,5 mg kariprazin sammen med et fettriikt måltid (900 -1000 kalorier) påvirket ikke C_{max} eller AUC for kariprazin betydelig ($AUC_{0-\infty}$ økte med 12 %, C_{max} ble redusert med < 5 % etter matinntak vs. faste). Effekten av mat på eksponeringen av metabolittene DCAR og DDCAR var også minimal.

Kariprazin kan administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Basert på en analyse av populasjonsfarmakokinetikk, var tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) 916 l for kariprazin, 475 l for DCAR og 1568 l for DDCAR, og det indikerer utstrakt distribusjon av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter. Kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter har en høy plasmaproteinbindingsgrad (96 til 97 % for CAR, 94 % til 97 % for DCAR og 92 % til 97 % for DDCAR).

Biotransformasjon

Metabolismen av kariprazin involverer demetylering (DCAR og DDCAR), hydroksylering (hydroksykariprazin, HCAR) og en kombinasjon av demetylering og hydroksylering (hydroksydesmetylkariprazin, HDCAR og hydroksydidesmetylkariprazin, HDDCAR). Metabolittene HCAR, HDCAR og HDDCAR blir deretter biotransformert til deres tilsvarende sulfat- og glukuronidkonjugater. En ytterligere metabolitt, des-di-klorofenyl-piperazin-kariprazin- (DDCPPCAR) syre blir produsert ved dealkylering og påfølgende oksidering av kariprazin. Kariprazin blir metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2D6 til DCAR og HCAR. DCAR blir videre metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2D6 til DDCAR og HDCAR. DDCAR blir videre metabolisert til HDDCAR av CYP3A4.

Kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter er ikke substrater for P-glykoprotein (P-gp), det organiske-aniontransporterende polypeptidet 1B1 og 1B3 (OATP1B1 og OATP1B3) samt brystkreftresistensprotein (BCRP). Dette antyder at en interaksjon mellom kariprazin og hemmere av

P-gp, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP er usannsynlig.

Eliminasjon

Eliminasjon av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter skjer hovedsakelig via metabolisme i lever. Etter administrering av kariprazin 12,5 mg/dag til pasienter med schizofreni, ble 20,8 % av dosen skilt ut i urinen som kariprazin og dets metabolitter.

Uendret kariprazin blir skilt ut med 1,2 % av dosen i urinen og 3,7 % av dosen i avføringen.

Gjennomsnittlig terminal halveringstid (1 - 3 dager for kariprazin og DCAR og 13 - 19 dager for DD CAR) er ikke prediktivt for tiden til å nå steady state eller reduksjon av plasmakonsentrasjonen etter seponering av behandlingen. For håndtering av pasienter som er behandlet med kariprazin, er den effektive halveringstiden mer relevant enn den terminale halveringstiden. Den effektive (funksjonelle) halveringstiden er ~2 dager for kariprazin og DCAR, 8 dager for DD CAR og ~1 uke for samlet kariprazin. Plasmakonsentrasjonen av samlet kariprazin vil gradvis avta etter seponering eller avbrutt dosering. Plasmakonsentrasjonen av samlet kariprazin avtar med 50 % i løpet av ~1 uke og mer enn 90 % reduksjon av samlet kariprazinkonsentrasjon oppnås i løpet av ~3 uker.

Linearitet

Etter gjentatt administrering økte plasmaeksposeringen av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter desmetylkariiprazin (DCAR) og didesmetylkariiprazin (DD CAR) proporsjonalt over det terapeutiske doseområdet på 1,5 til 6 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Modellering med populasjonsfarmakokinetikk ble utført ved bruk av data fra pasienter som ble inkludert i det kliniske programmet for schizofreni/kariprazin med ulike nivåer av nyrefunksjon, inkludert normal nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) $\geq$ 90 ml/minutt), lett (CrCl 60 - 89 ml/minutt) og moderat (CrCl 30 - 59 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom plasmaclearance av kariprazin og kreatininclearance.

Kariprazin har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig (CrCl < 30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

En todelt studie (én enkelt dose med 1 mg kariprazin [del A] og en daglig dose på 0,5 mg kariprazin i 14 dager [del B]) ble utført hos pasienter med varierende grader av nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B). Sammenlignet med friske frivillige, hadde pasienter med enten lett eller moderat nedsatt leverfunksjon opptil ca. 25 % høyere eksponering (C_{max} og AUC) for kariprazin og opptil 45 % lavere eksponering for de viktigste aktive metabolittene, desmetylkariiprazin og didesmetylkariiprazin, etter en enkelt dose på 1 mg kariprazin eller 0,5 mg kariprazin i 14 dager.

Eksponering (AUC og C_{max}) for den totale aktive delen (CAR+DCAR+DD CAR) ble redusert med 21 - 22 % og 13 - 15 % ved henholdsvis lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (HI), sammenlignet med friske forsøkspersoner hvis ubundne + bundne konsentrasjoner ble vurdert, mens det for den ubundne totale delen ble beregnet en reduksjon på 12 - 13 % og en økning på 20 - 25 % hos pasienter med henholdsvis lett HI og moderat HI etter flere doser med kariprazin.

Kariprazin er ikke vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.2).

Alder, kjønn og etnisitet

I populasjonsfarmakokinetikk-analysen var det ingen klinisk relevant forskjell i de farmakokinetiske parametrene (AUC og C_{max} ved summen av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter) basert på

alder, kjønn og etnisitet. Denne analysen omfattet 2844 pasienter med ulik etnisitet og 536 pasienter i alderen 50 – 65 år. Av de 2844 pasientene var 933 kvinner (se pkt. 4.2). Data på eldre pasienter over 65 år er begrenset.

Røyking

Fordi kariprazin ikke er et substrat for CYP1A2, forventes det ikke at røyking skal ha noen innvirkning på farmakokinetikken til kariprazin.

Kariprazins potensial for innvirkning på andre legemidler

Kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter var ikke induktorer av enzymene CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4, og de var ikke hemmere av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter er ikke-hemmere av transportørene OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organisk kation-transportør 2 (OCT2), og organiske anion-transportører 1 og 3 (OAT1 og OAT3) *in vitro*. DCAR og DDCA var ikke hemmere av transportøren P-gp, selv om kariprazin var en P-gp-hemmer i tarmen (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kariprazin forårsaket bilateral katarakt og sekundære retinale endringer (netthinneløsning og cystisk degenerering) hos hund. Eksponering (AUC av samlet kariprazin) ved NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) for okulær toksisitet er 4,2 ganger den kliniske AUC-eksponeringen ved maksimal anbefalt dose for mennesker (MRHD) på 6 mg/dag. Økt insidens av retinal degenerasjon/atrofi ble observert hos albinorotter i 2-årsstudien ved klinisk relevante eksponeringer.

Fosfolipidose ble observert i lungene hos rotte, hund og mus (med eller uten inflammasjon) og i binyrebarken hos hund ved klinisk relevante eksponeringer. Inflammasjon ble observert i lungene hos hund som fikk doser i 1 år med en NOAEL ved AUC-eksponeringer på 2,7 (menn) og 1,7 (kvinner) ganger den kliniske eksponeringen av MRHD. Det ble ikke observert noen inflammasjon ved slutten av den legemiddelfrie perioden på 2 måneder med en eksponering på 4,2 ganger den kliniske eksponeringen av MRHD. Inflammasjon var imidlertid til stede ved høye doser.

Hypertrofi i binyrebarken, ble observert ved 4,1 ganger klinisk eksponering av MRHD hos rotte (kun hunnrotte) og ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner av samlet kariprazin hos mus. Hos hund ble reversibel hypertrofi/hyperplasi og vakuolisering/vesikulering av binyrebarken observert med en NOAL på 4,2 ganger den kliniske eksponeringen av MRHD.

Hos hunnrotte ble det observert redusert fertilitet og drektighet ved klinisk relevante eksponeringer, basert på mg/m² kroppsoverflate. Det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos hannrotte ved eksponeringer på opptil 4,3 ganger den kliniske eksponeringen av MRHD.

Administrering av kariprazin til rotte under organogenesen forårsaket misdannelser, lavere overlevelse hos avkom og utviklingsforsinkelser ved legemiddeleksponeringer lavere enn eksponering hos mennesker ved MRHD på 6 mg/dag. Kariprazin forårsaket maternal toksisitet, men ingen føtotoksisitet, hos kanin ved eksponeringer på 5,8 ganger den kliniske eksponeringen av MRHD.

Administrering av kariprazin til drektige rotter under organogenesen, under drektighet og diegiving ved klinisk relevante eksponeringer, medførte redusert postnatal overlevelse, fødselsvekt og kroppsvekt etter avvenning hos førstegenerasjonsavkom. I tillegg ble det observert bleke, kalde kropp og utviklingsforsinkelser (renale papiller ikke utviklet/underutviklet og nedsatt auditiv skremselsrespons hos hanner) selv om det ikke ble observert maternal toksisiteten. Reproduksjonsevnen hos førstegenerasjonsavkom ble ikke påvirket, andregenerasjonsavkom hadde også tilsvarende kliniske tegn og lavere kroppsvekt.

Kariprazin og dets metabolitter ble utskilt i melk hos diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Stivelse (mais), pregelatinisert
Magnesiumstearat

Kapselskall (1,5 mg kapsel)

Titandioksid (E 171)
Gelatin

Kapselskall (3 mg kapsel)

Allurarød AC (E 129)
Brilliantblå FCF (E 133)
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Gelatin

Kapselskall (4,5 mg kapsel)

Allurarød AC (E 129)
Brilliantblå FCF (E 133)
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Gelatin

Kapselskall (6 mg kapsel)

Brilliantblå FCF (E 133)
Allurarød AC (E 129)
Titandioksid (E 171)
Gelatin

Blekk (svart: 1,5 mg, 3 mg og 6 mg kapsler)

Skjellakk
Svart jernoksid (E 172)
Propylenglykol
Kaliumhydroksid

Blekk (hvitt: 4,5 mg kapsel)

Skjellakk
Titandioksid (E 171)
Propylenglykol
Simetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent hard PVC/PE/PVDC varmeforseglet blisterpakning med bakside i hard aluminiumsfolie, pakket i brettet pappeske.

Reagila 1,5 mg og Reagila 3 mg harde kapsler

Esken inneholder 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 harde kapsler.

Reagila 4,5 mg og Reagila 6 mg harde kapsler

Esken inneholder 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1209/001-042

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2017
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
UNGARN

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

brettet eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 1,5 mg kapsel, hard
kariprazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 1,5 mg kariprazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

7 harde kapsler
14 harde kapsler
21 harde kapsler
28 harde kapsler
30 harde kapsler
49 harde kapsler
56 harde kapsler
60 harde kapsler
84 harde kapsler
90 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes
www.reagila.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest,
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1209/001-010 {7x,14x,28x,30x,49x,56x,60x,84x,90x,98x}
EU/1/17/1209/037 {21x}

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

reagila 1,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR

MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 1,5 mg kapsel, hard
kariprazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

brettet eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 3 mg kapsel, hard
kariprazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 3 mg kariprazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder allurarød AC (E 129). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

7 harde kapsler
14 harde kapsler
21 harde kapsler
28 harde kapsler
30 harde kapsler
49 harde kapsler
56 harde kapsler
60 harde kapsler
84 harde kapsler
90 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes
www.reagila.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest,
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1209/011-020 {7x,14x,28x,30x,49x,56x,60x,84x,90x,98x}
EU/1/17/1209/038 {21x}

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

reagila 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 3 mg kapsel, hard
kariprazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

brettet eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 4,5 mg kapsel, hard
kariprazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 4,5 mg kariprazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder allurarød AC (E 129). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

7 harde kapsler
21 harde kapsler
28 harde kapsler
30 harde kapsler
49 harde kapsler
56 harde kapsler
60 harde kapsler
84 harde kapsler
90 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes
www.reagila.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest,
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1209/021-028	{28x,30x,49x,56x,60x,84x,90x,98x}
EU/1/17/1209/039	{21x}
EU/1/17/1209/041	{7x}

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

reagila 4,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 4,5 mg kapsel, hard
kariprazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

brettet eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 6 mg kapsel, hard
kariprazin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 6 mg kariprazin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder allurarød AC (E 129). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

7 harde kapsler
21 harde kapsler
28 harde kapsler
30 harde kapsler
49 harde kapsler
56 harde kapsler
60 harde kapsler
84 harde kapsler
90 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes
www.reagila.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest,
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1209/029-036	{28x,30x,49x,56x,60x,84x,90x,98x}
EU/1/17/1209/040	{21x}
EU/1/17/1209/042	{7x}

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

reagila 6 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 6 mg kapsel, hard
kariprazin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Reagila 1,5 mg kapsel, hard

Reagila 3 mg kapsel, hard

Reagila 4,5 mg kapsel, hard

Reagila 6 mg kapsel, hard

kariprazin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Reagila er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Reagila
3. Hvordan du bruker Reagila
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Reagila
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Reagila er og hva det brukes mot

Reagila inneholder virkestoffet kariprazin og tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika. Det brukes til å behandle voksne med schizofreni.

Schizofreni er en sykdom som kjennetegnes av symptomer som for eksempel å høre, se eller oppfatte ting som ikke er der (hallusinasjon), mistenksomhet, feiloppfatninger, usammenhengende tale og oppførsel samt følelsesflathet. Personer med denne sykdommen kan også føle seg deprimerte, skyldige, engstelige, anspente, eller være ute av stand til å starte eller opprettholde planlagte aktiviteter, eller vise uvillighet til å snakke eller manglende følelsesmessig respons på en situasjon som vanligvis stimulerer følelser hos andre.

2. Hva du må vite før du bruker Reagila

Bruk ikke Reagila:

- dersom du er allergisk overfor kariprazin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker legemidler til behandling av:
 - hepatitt forårsaket av hepatitt C-virus (legemidler som inneholder boseprevir og telaprevir)
 - bakterieinfeksjoner (legemidler som inneholder klaritromycin, telitromycin, erytromycin og nafcillin)
 - tuberkulose (legemidler som inneholder rifampicin)
 - hiv-infeksjoner (legemidler som inneholder kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, efavirenz og etravirin)
 - soppinfeksjoner (legemidler som inneholder itrakonazol, posakonazol, vorikonazol og flukonazol)
 - Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol (legemidler som inneholder ketokonazol)

- depresjon (urtemedisiner som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) og legemidler som inneholder nefazodon)
- epilepsi og krampeanfoll (legemidler som inneholder karbamazepin, fenobarbital og fenytoin)
- hjertesykdom (legemidler som inneholder diltiazem og verapamil)
- søvnighet (legemidler som inneholder modafinil)
- høyt blodtrykk i lungene (legemidler som inneholder bosentan).

Advarsler og forsiktighetsregler

Ta umiddelbart kontakt med legen din:

- hvis du har tanker eller følelser omkring å skade deg selv eller begå selvmord. Selvmordstanker og selvmordsforsøk oppstår oftest i begynnelsen av behandlingen.
- hvis du opplever en kombinasjon av feber, svetting, hurtig pusting, muskelstivhet og søvnighet (kan være tegn på malignt nevroleptikasyndrom).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Reagila eller i løpet av behandlingen hvis du:

- noen gang har opplevd eller begynner å oppleve rastløshet og manglende evne til å sitte i ro. Disse symptomene kan oppstå tidlig under behandling med Reagila. Ta kontakt med legen din hvis dette skjer.
- noen gang har opplevd eller begynner å oppleve unormale, ufrivillige bevegelser, mest vanlig med tungen eller i ansiktet. Ta kontakt med legen din hvis dette skjer.
- nedsatt syn. Legen din vil råde deg til å oppsøke en øyelege.
- har uregelmessige hjerteslag eller noen i familien har hatt uregelmessige hjerteslag (inkludert såkalt QT-forlengelse sett med EKG-overvåking), og fortell legen din hvis du tar andre legemidler, siden de kan forårsake eller forverre denne EKG-endringen.
- har høyt eller lavt blodtrykk, hjertekarsykdom. Legen din vil måtte sjekke blodtrykket ditt regelmessig.
- opplever svimmelhet når du reiser deg opp på grunn av et fall i blodtrykket, som kan forårsake besvimelse.
- har hatt blodpropper eller noen andre i din familie har hatt blodpropp, ettersom legemidler for schizofreni er blitt forbundet med dannelse av blodpropper.
- har hatt et slag, spesielt dersom du er eldre eller vet at du har andre risikofaktorer for slag. Ta umiddelbart kontakt med legen din hvis du merker tegn på slag.
- er dement (mister hukommelsen og andre mentale ferdigheter), spesielt hvis du er en eldre pasient.
- har Parkinsons sykdom.
- hvis du har diabetes eller risikofaktorer for diabetes (f.eks. er overvektig eller har et familiemedlem med diabetes). Legen din vil måtte sjekke blodsukkeret ditt regelmessig, ettersom det kan øke ved bruk av Reagila. Tegn på høyt blodsukker er sterk tørste, økt vannlating, økt matlyst og svakhetsfølelse.
- tidligere har hatt kramper (anfall) eller epilepsi.

Vektøkning

Reagila kan forårsake betydelig vektøkning, noe som kan påvirke helsen din. Legen din vil derfor sjekke vekten din regelmessig.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data for disse pasientene.

Andre legemidler og Reagila

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Enkelte legemidler kan ikke tas sammen med Reagila (se avsnittet "Bruk ikke Reagila").

Dersom du tar Reagila sammen med noen andre legemidler, kan det bli nødvendig med en dosejustering av Reagila og/eller det andre legemidlet. Dette er legemidler som brukes for å behandle hjertesykdommer som inneholder digoksin, blodfortynnende legemidler som inneholder dabigatran,

eller legemidler som påvirker dine mentale funksjoner.

Inntak av Reagila sammen med mat, drikke og alkohol

Du skal ikke drikke grapefruktjuice under behandling med Reagila.

Unngå inntak av alkohol mens du bruker Reagila.

Graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Reagila. Selv etter at behandlingen stanses, skal prevensjon brukes i minst 10 uker etter den siste Reagila-dosen. Dette kommer av at legemidlet vil forbli i kroppen din en tid etter at den siste dosen ble tatt.

Graviditet

Ikke ta dette legemidlet mens du er gravid med mindre legen har fortalt deg om å gjøre det.

Dersom legen bestemmer at du skal ta dette legemidlet mens du er gravid, vil han/hun overvåke barnet ditt nøye etter fødselen. Dette fordi følgende symptomer kan oppstå hos nyfødte barn hvis mødre har brukt dette legemidlet i de siste tre månedene (siste trimester) av graviditeten:

- skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, uro, pusteproblemer, og problemer med å suge.

Hvis barnet ditt utvikler noen av disse symptomene, bør du oppsøke lege.

Amming

Du skal ikke amme hvis du bruker Reagila, fordi en risiko for barnet ikke kan utelukkes. Kontakt legen din for råd.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er en liten eller moderat risiko for at dette legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Søvnighet, svimmelhet og synsproblemer kan oppstå under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4). Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du er sikker på at dette legemidlet ikke påvirker deg negativt.

Reagila 3 mg, 4,5 mg og 6 mg harde kapsler inneholder allurarød AC (E 129)

Allurarød AC er et fargestoff som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Reagila

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er 1,5 mg én gang daglig via munnen. Deretter kan dosen langsomt justeres av legen din i trinn på 1,5 mg, avhengig av hvordan behandlingen virker for deg.

Maksimal dose bør ikke overstige 6 mg én gang daglig.

Ta Reagila til samme tid hver dag, med eller uten mat.

Dersom du brukte et annet legemiddel for behandling av schizofreni før du begynte med Reagila, vil legen bestemme om du skal stanse det andre legemidlet gradvis eller umiddelbart, og hvordan dosen av Reagila skal justeres. Legen vil også informere deg om hva du skal gjøre hvis du bytter fra Reagila til et annet legemiddel.

Pasienter med nyre- eller leverproblemer

Hvis du har alvorlige nyre- eller leverproblemer, kan det hende at Reagila ikke er egnet for deg. Snakk med legen.

Eldre pasienter

Legen vil nøye velge riktig dose for dine behov.

Reagila bør ikke brukes av eldre pasienter med demens (tap av hukommelse).

Dersom du tar for mye av Reagila

Dersom du har tatt mer Reagila enn legen din har anbefalt, eller hvis f.eks. et barn har tatt det ved et uhell, skal du umiddelbart kontakte lege eller dra rett til nærmeste sykehus og ta med deg legemiddelpakningen. Du kan oppleve svimmelhet på grunn av lavt blodtrykk eller unormale hjerteslag, du kan føle deg søvnig, trett, ha unormale kroppsbevegelser og synes det er vanskelig å stå og/eller å gå.

Dersom du har glemt å ta Reagila

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort du husker det. Hvis det snart er tid for neste dose, skal du ikke ta dosen du glemte, men ta den neste dosen som vanlig.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du glemmer to eller flere doser, skal du kontakte legen.

Dersom du avbryter behandling med Reagila

Dersom du slutter å ta legemidlet, vil du miste effekten av det. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke endre eller stanse din daglige dose av Reagila med mindre legen din har bedt deg om det, siden symptomene kan komme tilbake.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege **umiddelbart** hvis du får:

- en alvorlig allergisk reaksjon kjennetegnet ved feber, hevelse i munn, ansikt, lepper eller tunge, kortpustethet, kløe, hudutslett og av og til blodtrykksfall. (*Sjeldne bivirkninger*)
- en kombinasjon av feber, svetting, muskelstivhet og ørhet eller søvnighet. Dette kan være tegn på såkalt malignt nevroleptikasyndrom. (*Bivirkninger med ikke kjent hyppighet*)
- uforklarlige muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet. Dette kan være tegn på muskelskade, noe som kan forårsake veldig alvorlige nyreproblemer. (*Sjeldne bivirkninger*)
- symptomer relatert til blodpropper i venene, spesielt i beina (symptomer omfatter hevelser, smerte og rødhet i beinet), som kan forflytte seg via blodårene til lungene og gi brystmerter og pustevansker. (*Bivirkninger med ikke kjent hyppighet*)
- tanker eller følelser omkring å skade deg selv eller begå selvmord, selvmordsforsøk (*Mindre vanlige bivirkninger*)

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- rastløshet og manglende evne til å sitte stille
- Parkinsonisme er en medisinsk tilstand med mange ulike symptomer som omfatter reduserte eller sakte bevegelser, sakte tankegang, rykninger når du beveger en arm/et bein (tannhjulsrigiditet), subbene skritt, skjelving, begrensede eller ingen ansiktsuttrykk, muskelstivhet, sikling

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- angst
- søvnighet, søvnvansker, unormale drømmer, mareritt, søvngjengeri
- svimmelhet

- ufrivillige vridningsbevegelser og unormale kroppstillinger
- utstrakt tanngnissing eller låste kjeve, sikling, vedvarende blinking som respons på lett tromming på pannen (en unormal refleks), bevegelingsproblemer, forstyrrede tungebevegelser (disse er såkalte ekstrapyramidale symptomer)
- tåkesyn
- høyt blodtrykk
- hurtig, uregelmessig hjerterytme
- økt eller nedsatt appetitt
- kvalme, oppkast, forstoppelse
- vektøkning
- tretthet
- **følgende kan ses i laboratorieprøver:**
 - økt nivå av leverenzymmer i blodet
 - forhøyet nivå av kreatininfosfokinase i blodet
 - unormal mengde fettstoffer (f.eks. kolesterol og/eller fett) i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- depresjon
- plutselig og alvorlig forvirring
- følelse av at rommet "snurrer" rundt
- ubehagelig, unormal berøringsfølelse
- søvnighet, manglende energi eller manglende interesse for å gjøre noe
- ufrivillige bevegelser, som vanligst med tungen eller ansiktet. Dette kan forekomme etter kort- eller langvarig bruk.
- nedsatt eller økt seksualdrift, ereksjonsproblemer
- øyeirritasjon, høyt trykk i øyet, dårlig syn
- problemer med å fokusere på nært hold eller langt hold
- lavt blodtrykk
- unormalt elektrokardiogram (EKG), unormale nerveimpulser i hjertet
- langsom, uregelmessig hjerterytme
- hikke
- halsbrann
- tørste
- smerter ved vannlating
- unormalt hyppig og stor vannlating
- kløe, utslett
- diabetes
- **følgende kan ses i laboratorieprøver:**
 - unormalt nivå av natrium i blodet
 - økt blodsukker, økt mengde gallepigment (bilirubin) i blodet
 - anemi (redusert antall røde blodceller)
 - økt antall av en type hvite blodceller
 - redusert nivå av tyreoidestimulerende hormon (TSH) i blodet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- krampeanfall
- hukommelsestap, tap av evnen til å snakke
- ubehag i øynene ved sterkt lys
- uklarhet i øyets linse som fører til svekket syn (katarakt)
- svelgevansker
- redusert antall av en type hvite blodceller, dette kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner
- underaktiv skjoldbruskkjertel

Bivirkninger med ikke kjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- leverbetennelse (smerter oppe til høyre i magen, gulfarging i øynene og huden, svakhet, feber)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Reagila

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Reagila

- Virkestoff er kariprazin.
Reagila 1,5 mg: Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 1,5 mg kariprazin.
Reagila 3 mg: Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 3 mg kariprazin.
Reagila 4,5 mg: Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 4,5 mg kariprazin.
Reagila 6 mg: Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 6 mg kariprazin.
- Andre innholdsstoffer er:
Reagila 1,5 mg kapsel, hard: pregelatinisert (mais-)stivelse, magnesiumstearat, titandioksid (E 171), gelatin, svart blekk (skjellakk, svart jernoksid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroksid).

Reagila 3 mg kapsel, hard: pregelatinisert (mais-)stivelse, magnesiumstearat, allurarød AC (E 129), brilliantblå FCF (E 133), titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), gelatin, svart blekk (skjellakk, svart jernoksid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroksid) (se også avsnitt 2).

Reagila 4,5 mg kapsel, hard: pregelatinisert (mais-)stivelse, magnesiumstearat, allurarød AC (E 129), brilliantblå FCF (E 133), titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), gelatin, hvitt blekk (skjellakk, titandioksid (E 171), propylenglykol, simetikon).

Reagila 6 mg kapsel, hard: pregelatinisert (mais-)stivelse, magnesiumstearat, brilliantblå FCF (E 133), allurarød AC (E 129), titandioksid (E 171), gelatin, svart blekk (skjellakk, svart jernoksid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroksid).

Hvordan Reagila ser ut og innholdet i pakningen

- Reagila 1,5 mg kapsel, hard: 'Størrelse 4' (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med hvit ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt "GR 1.5" med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.
- Reagila 3 mg kapsel, hard: 'Størrelse 4' (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med grønn ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt "GR 3" med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.
- Reagila 4,5 mg kapsel, hard: 'Størrelse 4' (ca. 14,3 mm lengde) hard gelatinkapsel med grønn ugjennomsiktig øvre del og grønn ugjennomsiktig nedre del påtrykt "GR 4.5" med hvitt blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.
- Reagila 6 mg kapsel, hard: 'Størrelse 3' (ca. 15,9 mm lengde) hard gelatinkapsel med lilla ugjennomsiktig øvre del og hvit ugjennomsiktig nedre del påtrykt "GR 6" med svart blekk på kapselens nedre del. Kapslene er fylt med hvit til gulhvitt pulverblanding.

Kapslene er pakket i transparent hard PVC/PE/PVDC varmemeforseglet blisterpakning med bakside i hard aluminiumsfolie. Blisterpakningene er pakket i brettet pappeske.

Reagila 1,5 mg og Reagila 3 mg harde kapsler er tilgjengelig i pakninger med 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 og 98 harde kapsler.

Reagila 4,5 mg og Reagila 6 mg harde kapsler er tilgjengelig i pakninger med 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 og 98 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungarn

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Recordati BV
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

Lietuva

Gedeon Richter Plc. atstovybė Lietuvoje
Tel: +370 5 261 01 54

България

ТП „Геден Рихтер АД“
Тел.: + 359 2 8129063

Luxembourg/Luxemburg

Recordati BV
Tél/Tel: + 32 2 461 01 36 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.
Tel: +420 261 141 200

Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.
Tel.: +36 1 505 7032

Danmark

Recordati AB
Tlf: +46 8 545 80 230 (Sverige)

Malta

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400 (Ireland)

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland

Recordati BV
Tel: + 32 2 461 01 36 (België)

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

Recordati Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210-6773822

España

Casen Recordati S.L.
Tel: + 34 91 659 15 50

France

Bouchara-Recordati S.A.S.
Tél: + 33 1 45 19 10 00

Hrvatska

Gedeon Richter Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 5625 712

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

Recordati AB
Sími: +46 8 545 80 230 (Svíþjóð)

Italia

RECORDATI S.p.A.
Tel: + 39 02 487871

Κύπρος

C.G. PAPALOISOU LTD.
Τηλ: + 357 22 490305

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Norge

Recordati AB
Tlf: + 46 8 545 80 230 (Sverige)

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 676 353 0 262

Polska

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22)755 96 48

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: + 351 21 432 95 00

România

Gedeon Richter România S.A.
Tel: +40-265-257 011

Slovenija

Gedeon Richter d.o.o.
Tel: + +386 8 205 68 70

Slovenská republika

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 2 5020 5801

Suomi/Finland

Recordati AB
Puh/Tel: +46 8 545 80 230 (Ruotsi/Sverige)

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig ved skanning av QR-koden nedenfor med en smarttelefon.

Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende URL: www.reagila.com

‘QR-kode skal inkluderes’ + www.reagila.com

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.