

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Reagila 1,5 mg hörð hylki  
Reagila 3 mg hörð hylki  
Reagila 4,5 mg hörð hylki  
Reagila 6 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Reagila 1,5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 1,5 mg af cariprazíni.

### Reagila 3 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 3 mg af cariprazíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 0,0003 mg af allúrarauðu AC (E 129).

### Reagila 4,5 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 4,5 mg af cariprazíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 0,0008 mg af allúrarauðu AC (E 129).

### Reagila 6 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 6 mg af cariprazíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 0,0096 mg af allúrarauðu AC (E 129).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki

### Reagila 1,5 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með hvítu ógegnisæju loki og hvítum ógegnisæjum botni með „GR 1.5“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítri eða fölgulri duftblöndu.

### Reagila 3 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með grænu ógegnisæju loki og hvítum ógegnisæjum botni með „GR 3“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítri eða fölgulri duftblöndu.

## Reagila 4,5 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með grænu ógegnisæju loki og grænum ógegnisæjum botni með „GR 4.5“ áletrað á botn hylkisins með hvítu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítri eða fölgulri duftblöndu.

## Reagila 6 mg hörð hylki

Hart gelatínhylki í „stærð 3“ (u.þ.b. 15,9 mm að lengd) með fjólubláu ógegnisæju loki og hvítum ógegnisæjum botni með „GR 6“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítri eða fölgulri duftblöndu.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Reagila er ætlað til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum sjúklingum.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

#### Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af cariprazíni er 1,5 mg einu sinni á dag. Eftir það má auka skammtinn hægt í 1,5 mg þrepum í að hámarki 6 mg/dag ef þörf krefur. Viðhalda skal lægsta skammtinum sem veitir verkun í samræmi við klínískt mat meðferðarlæknisins. Vegna hins langa helmingunartíma cariprazíns og virkra umbrotsefna þess, munu skammtabreytingar ekki koma að fullu fram í plasma fyrir en eftir nokkrar vikur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og viðbragða við meðferðinni í nokkrar vikur eftir að meðferð með cariprazíni er hafin og eftir hverja skammtabreytingu (sjá kafla 5.2).

#### *Skript úr öðrum geðrofslyfjum yfir í cariprazín*

Þegar skipt er úr öðru geðrofslyfi yfir í cariprazín skal íhuga hægfara krosstítrun, þar sem dregið er smám saman úr fyrri meðferð á meðan meðferð með cariprazíni er hafin.

#### *Skript úr cariprazíni yfir í annað geðrofslyf*

Þegar skipt er úr cariprazíni yfir í annað geðrofslyf er ekki þörf á hægfara krosstítrun, hefja skal meðferð með lægsta skammti af nýja geðrofslyfinu og stöðva meðferð með cariprazíni. Hafa skal í huga að plasmabéttni cariprazíns og virkra umbrotsefna þess lækkar um 50% á u.þ.b. 1 viku (sjá kafla 5.2).

#### *Skammtur sem gleymist*

Ef sjúklingur gleymir skammti á hann að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og auðið er. Hins vegar, ef það er næstum komið að næsta skammti, skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki er mælt með því að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl)  $\geq 30$  ml/mín. og  $< 89$  ml/mín.). Öryggi og verkun cariprazíns hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl  $< 30$  ml/mín.). Ekki er mælt með notkun cariprazíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor á milli 5 og 9). Öryggi og verkun cariprazíns hafa ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor á milli 10 og 15). Ekki er mælt með notkun cariprazíns hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

### *Aldraðir*

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar hjá öldruðum sjúklingum  $\geq 65$  ára sem meðhöndlaðir eru með cariprazíni til að hægt sé að ákvarða hvort þeir bregðast öðruvísi við en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2). Gæta skal aukinnar varúðar við val á skammti handa öldruðum sjúklingi.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun cariprazíns hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Reagila er til inntöku og á að taka einu sinni á dag á sama tíma dagsins með eða án fæðu.

Forðast skal áfengi þegar cariprazín er tekið (sjá kafla 4.5).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðagjöf öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf öflugra eða miðlungsöflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Sjálfsvígshugsanir og hegðun

Hætta á sjálfsvígum (sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir og sjálfsvíg) getur fylgt geðrænum veikindum og almennt er tilkynnt um slíkt fljótlega eftir upphaf geðrofsmeðferðar eða þegar skipt er um geðrofsmeðferð. Við geðrofsmeðferð skal hafa náðið eftirlit með sjúklingum í mikilli áhættu.

### Hvíldaróþol, eirðarleysi

Hvíldaróþol og eirðarleysi er algeng aukaverkun geðrofslyfja. Hvíldaróþol er hreyfitruflun sem einkennist af tilfinningu um innra eirðarleysi og mikilli þörf fyrir að vera á stöðugri hreyfingu, sem og athöfnum eins og ruggi þegar staðið er eða setið, fótum er lyft eins og verið sé að ganga á staðnum og fótleggir eru krosslagðir í sífellu á meðan setið er. Þar sem cariprazín veldur hvíldaróþoli og eirðarleysi skal nota það með varúð hjá sjúklingum sem þegar sýna einkenni hvíldaróþols. Hvíldaróþol þróast snemma í meðferðinni. Þess vegna er náðið eftirlit í fyrsta áfanga meðferðar mikilvægt. Forvarnir fela í sér hæga upptítrun, meðferðarráðstafanir fela í sér væga niðurtítrun cariprazíns eða lyfjameðferð við utanstrýtueinkennum (EPS). Breyta má skammtinum á grundvelli einstaklingsbundinnar svörunar og þols (sjá kafla 4.8).

### Síðkomin hreyfitruflun

Síðkomin hreyfitruflun er heilkenni sem samanstendur af hugsanlega óafturkræfum, taktföstum, ósjálfráðum hreyfingum, aðallega í tungu og/eða andliti, sem geta þróast hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Ef einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingi sem fær meðferð með cariprazíni skal íhuga að hætta meðferð.

### Parkinsonsveiki

Geðrofslyf sem ávísað er til sjúklinga með Parkinsonsveiki geta valdið versnun á undirliggjandi

sjúkdómi og aukið á einkenni Parkinsonsveikinnar. Læknar skulu því meta hvort ávinningurinn vegi þyngra en áhættan þegar þeir ávísa cariprazíni til sjúklinga með Parkinsonsveiki.

### Einkenni frá augum/drer

Í forklínískum rannsóknum á cariprazíni kom ógagnsæi augasteins/drer fram hjá hundum (sjá kafla 4.8 og 5.3). Hins vegar hafa orsakatengsl milli breytinga í augasteini/drers sem fram komu í rannsóknum hjá mönnum og notkun cariprazíns ekki verið staðfest. Samt sem áður skal vísa sjúklingum sem fá einkenni sem hugsanlega tengjast dreri til augnlæknis og endurmeta skal áframhald meðferðar.

### Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS))

Tilkynnt hefur verið um hugsanlega lífshættulegt samsafn einkenna sem kallast illkynja sefunarheilkenni í tengslum við meðferð með geðrofslyfjum. Klínísk einkenni illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífleiki, hækkuð gildi kreatínfosfókínasa í sermi, breytt hugarástand og vísbendingar um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur púls eða blóðþrýstingur, hraðtaktur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Önnur einkenni sem geta komið fram eru m.a. vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Komi fram merki eða einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða óeðlilega hár líkamshiti án annarrar klínískrar staðfestingar á illkynja sefunarheilkenni verður tafarlaust að hætta notkun cariprazíns.

### Flog og krampar

Cariprazín skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um flog eða með sjúkdóma sem geta hugsanlega lækkað flogaþröskuld.

### Aldraðir sjúklingar með vitglöp

Cariprazín hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp og ekki er ráðlagt að meðhöndla aldraða sjúklinga með vitglöp vegna aukinnar heildarhættu á dauðsföllum.

### Hætta á heilablóðfalli

Í slembuðum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með vitglöp kom fram u.þ.b. 3-falt aukin hættu á aukaverkunum á heilaæðar með sumum ódæmigerðum geðrofslyfjum. Orsökinn fyrir þessari auknu áhættu er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu með öðrum geðrofslyfjum eða hjá öðrum sjúklingahópum. Cariprazín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir heilablóðfalli.

### Hjarta- og æðasjúkdómar

#### *Breytingar á blóðþrýstingi*

Cariprazín geta valdið réttstöðuprýstingsfalli sem og háþrýstingi (sjá kafla 4.8). Cariprazín skal nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma sem auka líkurnar á blóðþrýstingsbreytingum. Fylgjast skal með blóðþrýstingi.

#### *Breytingar á hjartarafriti*

Lenging á QT-bili getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Engin lenging á QT-bili kom fram í samanburði við lyfleysu í klínískri rannsókn sem ætlað var að meta lengingu á QT-bili (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum hefur eingöngu verið greint frá fáum, ekki alvarlegum tilvikum lengingar á QT-bili með cariprazíni (sjá kafla 4.8). Því skal nota cariprazín með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma, hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um lengingu á QT-bili og hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfjum sem geta valdið lengingu á QT-bili (sjá kafla 5.1).

#### *Bláæðasegarek*

Tilkynnt hefur verið um bláæðasegarek hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Þar sem

sjúklingar í meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir segareki í bláæðum er mikilvægt að greina alla mögulega áhættuþætti bláæðasegareks, fyrir og meðan á meðferð með cariprazíni stendur og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

### Blóðsykurshækkun og sykursýki

Fylgjast skal með sjúklingum með staðfesta greiningu á sykursýki eða sjúklingum með áhættuþætti fyrir sykursýki (t.d. offitu, fjölskyldusögu um sykursýki) sem eru að hefja meðferð með ódæmigerðum geðrofslyfjum hvað varðar magn blóðsykurs í sermi. Greint hefur verið frá aukaverkunum tengdum blóðsykri í klínískum rannsóknum með cariprazíni (sjá kafla 5.1).

### Þyngdarbreytingar

Veruleg þyngdaraukning hefur komið fram við notkun cariprazíns. Fylgjast skal reglulega með þyngd sjúklinga (sjá kafla 4.8).

### Hjálparefni

Reagila 3 mg; 4,5 mg og 6 mg hörð hylki innihalda allúrarautt AC (E 129) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á cariprazín

Umbrot cariprazíns og helstu virku umbrotsefna þess, desmetýlcariprazíns (DCAR) og didesmetýlcariprazíns (DDCAR), eru að mestum hluta fyrir tilstilli CYP3A4 með minniháttar framlagi CYP2D6.

#### *CYP3A4-hemlar*

Ketókonazól, sem er öflugur CYP3A4-hemill, tvöfaldaði heildarútsetningu fyrir cariprazíni í plasma (cariprazíni og virkum umbrotsefnum þess) við samhliðagjöf í skemmri tíma (4 daga), hvort sem um var að ræða bundna eða óbundna+bundna hluta.

Vegna langs helmingunartíma virkra hluta cariprazíns má gera ráð fyrir frekari aukningu á heildarútsetningu fyrir cariprazíni við lengri samhliðagjöf. Því má ekki nota cariprazín samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum (t.d. boceprevíri, klarítrómýsíní, kóbísistati, indínávíri, ítrakónazóli, ketókonazóli, nefazódóni, nelfínávíri, pósakónazóli, rítónavíri, sakvínávíri, telaprevíri, telítrómýsíní, voríkónazóli, diltíazemi, erytrómýsíní, flúkónazóli, verapamíli) (sjá kafla 4.3). Forðast skal neyslu greipaldinsafa.

#### *CYP3A4-virkjar*

Gjöf cariprazíns samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-virkjum getur valdið marktækri minnkun á heildarútsetningu fyrir cariprazíni og því má ekki nota cariprazín samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A4-virkjum (t.d. karbamazepíni, fenóbarbítali, fenýtóíni, rífampisíní, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), bósentani, efavírenzi, etravíríni, módafíníli, nafcillíni) (sjá kafla 4.3).

#### *CYP2D6-hemlar*

CYP2D6 miðlað ferli gegnir minni háttar hlutverki í umbrotum cariprazíns, meginferlið á sér stað í gegnum CYP3A4 (sjá kafla 5.2). Því er ólíklegt að CYP2D6-hemlar hafi klínískt marktæk áhrif á umbrot cariprazíns.

### Möguleiki á að cariprazín hafi áhrif á önnur lyf

#### *P-glykóprótein (P-gp) hvarfefni*

Cariprazín er P-gp hemill *in vitro* við fræðilega hámarksþéttni þess í meltingarvegi. Klínískar afleiðingar þessara áhrifa eru ekki að fullu þekktar, en þó gæti þurft að auka eftirlit og aðlaga skammta

við notkun á P-gp hvarfefnum með þröngt skammtabil, eins og dabigatrani og digoxíni.

#### *Hormónagetnaðarvarnir*

Í rannsókn á milliverkunum lyfja hafði 28 daga meðferð með 6 mg skammti af cariprazíni daglega engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (ethinylestradiól og levonorgestrel).

#### Lyfhrifamiliverkanir

Vegna megináhrifa cariprazíns á miðtaugakerfið skal gæta varúðar við notkun Reagila samhliða öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið og notkun áfengis.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með Reagila stendur. Konur á barneignaraldri þurfa að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 10 vikur eftir síðasta skammt af Reagila.

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun cariprazíns á meðgöngu. Dýraránnsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun, þ.m.t. vansköpun við þroska hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Reagila er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota áreiðanlega getnaðarvörn. Eftir að meðferð cariprazíns er hætt skal nota getnaðarvarnir í a.m.k. 10 vikur vegna hægs brotthvarfs virkra lyfjahluta.

Nýburar sem útsettir eru fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. cariprazíni) á þriðja þriðjungi meðgöngu eiga á hættu að fá aukaverkanir eftir fæðingu, þ.m.t. utanstrýtueinkenni og/eða fráhrifseinkenni sem eru misalvarleg og vara mislengi. Tilkynt hefur verið um æsing, ofstælingu, vöðvaslekju, skjálfta, svefnhöfða, öndunarerfiðleika eða erfiðleika við fæðugjöf. Þessir fylgikvillar hafa verið misalvarlegir; í sumum tilvikum voru einkennin skammvinn en í öðrum tilvikum þurftu nýburar innlögn á gjörgæsludeild og langvarandi sjúkrahúsvist. Því ætti að fylgjast vandlega með nýburum.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort cariprazín eða helstu virku umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Cariprazín og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk þegar það er gefið mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með cariprazíni stendur.

#### Frjósemi

Áhrif cariprazíns á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Rannsóknir á rottum hafa sýnt minnkaða frjósemi kvendýra og lægri tíðni getnaðar.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cariprazín hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum skal ráðlagt að gæta varúðar við stjórn hættulegra véla, þar á meðal ökutækja, þar til þeir eru nokkuð vissir um að meðferð með Reagila hafi ekki neikvæð áhrif á þessa hæfni.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í tengslum við meðferð með cariprazíni á skammtabilinu (1,5-6 mg) voru hvíldaróþol (akathisia) (19%) og heilkenni parkinsons (parkinsonism) (17,5%). Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsalvarlegar.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem byggðar eru á sameinuðum upplýsingum úr rannsóknum á cariprazíni og geðklofa eru taldar upp eftir líffæraflokkum og kjörheiti í töflu 1.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með geðklofa**

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )	Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>			Blóðleysi Fjölgun rauðkyrninga	Daufkyrninga- fæð	
<b>Ónæmiskerfi</b>				Ofnæmi	
<b>Innkirtlar</b>			Lækkun á stýrihormóni skjaldkirtils	Skjaldvaka- skortur	
<b>Efnaskipti og næring</b>		Blóðfituröskun Þyngdaraukning Minnkuð matarlyst Aukin matarlyst	Óeðlileg gildi natríums í blóði Sykursýki Blóðsykurs- hækkun		
<b>Geðræn vandamál</b>		Svefntruflanir <sup>1</sup> Kvíði	Sjálfsvígsheg ðun Óráð Þunglyndi Minnkuð kynhvöt Aukin kynhvöt Ristruflanir		
<b>Taugakerfi</b>	Hvíldaróþol <sup>2</sup> Heilkenni parkinsons <sup>3</sup>	Slæving Sundl Vöðvaspennu- truflun <sup>4</sup> Önnur utanstrýtu- einkenni og hreyfitruflanir <sup>5</sup>	Síðkomin hreyfitruflun Hreyfitruflun <sup>6</sup> Tilfinningartr uflun Svefnhöfgi	Flog/Krampi Minnisskerðin g Málstol	Illkynja sefunarheilk enni
<b>Augu</b>		Þokusýn	Aukinn augnþrýsting ur Sjónstillingar -erfiðleikar Minnkuð	Drer Ljósfælni	



MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)	Tíðni ekki þekkt
			sjónskerpa Augnering		
Eyru og völundarhús			Svimi		
Hjarta		Hraðsláttarglöp	Leiðnitruflanir í hjarta Hægtaktur Lenging á QT-bili á hjartarafriti Óeðlileg T-bylgja á hjartarafriti		
Æðar		Háþrýstingur	Lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hiksti		
Meltingarfæri		Uppköst Ógleði Hægðatregða	Vélindabakflæði	Kyngingartregða	
Lifur og gall		Hækkuð lifrarendím	Hækkaður gallrauði í blóði		Eitrunar-lifrabólga
Húð og undirhúð			Kláði Útbrot		
Stoðkerfi og stoðvefur		Hækkaður kreatínfosfókinasi í blóði		Rákvöðvalýsa	
Nýru og þvaggfæri			Þvagliátstregða Aukin þvagliátatíðni		
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Fráhvarfsheilkenni nýbura (sjá kafla 4.6)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta	Þorsti		

<sup>1</sup>Svefntruflanir: Svefnleysi, óeðlilegir draumar/martraðir, svefntruflanir tengdar dægursveiflu, svefntruflun, svefnþægindi, erfiðleikar með að festa svefn (initial insomnia), vöknun um miðja nótt (middle insomnia), martraðir, svefntruflanir, svefnganga, langvarandi svefnleysi

<sup>2</sup>Hvíldaróþol: Hvíldaróþol, skynhreyfiofþvirkni, eirðarleysi

<sup>3</sup>Heilkenni parkinsons: Hreyfitregða, seinhreyfni, hæg hugsun, tannhjólástirðun (cogwheel rigidity), utanstrýtukvilli, göngulagstruflanir, vanhreyfni, stíðleiki í liðum, skjálfti, grímusvipur, vöðvastífleiki, stífleiki í stoðkerfi, hnakkastífleiki, heilkenni parkinsons

<sup>4</sup>Vöðvaspennutruflun: Hvarmakrampi, vöðvaspennutruflun, vöðvastífleiki, vöðvaspennutruflun í munni og kjálka, hálssveigur, kjálkastjarfi

<sup>5</sup>Önnur utanstrýtueinkenni og hreyfitruflanir: Jafnvægistruflanir, tannagnístran, slefa, tormæli, göngulagsfrávik, óeðlilegt ennisleitissviðbragð, vanviðbrögð, hreyfiröskun, fótaóeirð, aukin munnvatnsmyndun, truflanir á

hreyfingu tungu

<sup>6</sup>Hreyfitruflun: Fettur og brettur (choreoathetosis), hreyfitruflun, grettur, augnknattakreppa (oculogyric crisis), útstandandi tunga

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Ógagnsæi augasteins/drer*

Myndun drers kom fram í forklínískum rannsóknum með cariprazíni (sjá kafla 5.3). Af þeim sökum var fylgst náð með drermyndun með skoðunum með raufarlampanna í klínísku rannsóknunum og sjúklingar sem fyrir voru með drer voru útilokaðir. Meðan á klínísku þróunaráætluninni fyrir geðklofa með cariprazíni stóð var tilkynnt um örfá tilvik drers og þau einkenndust eingöngu af minniháttar ógagnsæi augasteins og engri sjónskerðingu (13/3192; 0,4%). Sumir þessara sjúklinga voru með truflandi þætti. Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um er varðar augu var þokusýn (lyfleysa: 1/683; 0,1%, cariprazín: 22/2048; 1,1%).

#### *Utanstrýtueinkenni*

Í skammtímarannsóknunum komu utanstrýtueinkenni fram hjá 27%; 11,5%; 30,7% og 15,1% sjúklinga sem fengu cariprazín, lyfleysu, risperídón og aripíprazol, í sömu röð. Tilkynnt var um hvíldaróþol hjá 13,6%; 5,1%; 9,3% og 9,9% sjúklinga sem fengu cariprazín, lyfleysu, risperídón og aripíprazol, í sömu röð. Heilkenni parkinsons kom fram hjá 13,6%; 5,7%; 22,1% og 5,3% sjúklinga sem fengu cariprazín, lyfleysu, risperídón og aripíprazol, í sömu röð. Vöðvaspennutruflun kom fram hjá 1,8%; 0,2%; 3,6% og 0,7% sjúklinga á cariprazíni, lyfleysu, risperídóni og aripíprazóli, í sömu röð.

Í samanburðarluta langtíma verkunarrannsóknarinnar með lyfleysu komu utanstrýtueinkenni fram hjá 13,7% hjá hópnum sem fékk cariprazín samanborið við 3,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tilkynnt var um hvíldaróþol hjá 3,9% sjúklinga sem fengu cariprazín samanborið við 2,0% í lyfleysuhópnum. Heilkenni parkinsons kom fram hjá 7,8% og 1,0% í cariprazín hópnum og lyfleysuhópnum, í sömu röð.

Í rannsókninni á neikvæðum einkennum var tilkynnt um utanstrýtueinkenni hjá 14,3% í hópnum sem fékk cariprazín og 11,7% hjá sjúklingum sem fengu risperídón. Tilkynnt var um hvíldaróþol hjá 10,0% sjúklinga sem fengu cariprazín og 5,2% í risperídón hópnum. Heilkenni parkinsons kom fram hjá 5,2% og 7,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cariprazíni og risperídóni, í sömu röð. Flest tilvik utanstrýtueinkenna voru væg eða miðlungsalvarleg og hægt að meðhöndla með algengum lyfjum við utanstrýtueinkennum. Meðferð var sjaldan hætt vegna aukaverkana sem tengdust utanstrýtueinkennum.

#### *Bláæðasegarek*

Tilkynnt hefur verið um bláæðasegarek, þ.m.t. lungnasegarek og segamyndun í djúpbláæðum, við notkun geðrofslyfja – tíðni óþekkt.

#### *Hækkun á lifrartransamínösum*

Hækkun á lifrartransamínösum (alanín amínótransferasi [ALT], aspartat amínótransferasi [AST]) kemur oft fram við geðrofsmeðferð. Í klínísku rannsóknunum á cariprazíni komu aukaverkanirnar ALT og AST hækkun fram hjá 2,2% sjúklinga sem fengu meðferð með cariprazíni, 1,6% sjúklinga sem fengu meðferð með risperídóni og 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Engar lifrarskemmdir komu fram hjá sjúklingunum sem fengu meðferð með cariprazíni.

#### *Þyngdarbreytingar*

Í skammtímarannsóknunum kom fram örlítið meiri meðalhækkun á líkamsþyngd í cariprazín hópnum samanborið við lyfleysuhópinn, 1 kg og 0,3 kg, í sömu röð. Í langtíma verkunarrannsókninni kom enginn klínískt marktækur munur fram á breytingu á líkamsþyngd frá upphafsgildi til loka meðferðarinnar (1,1 kg fyrir cariprazín og 0,9 kg fyrir lyfleysu). Í opna áfanga rannsóknarinnar meðan á 20 vikna meðferð með cariprazíni stóð þróuðu 9,0% sjúklinga hugsanlega klínískt marktæka þyngdaraukningu (skilgreint sem aukning  $\geq 7\%$ ) en meðan á tvíblinda áfanganum stóð höfðu 9,8% sjúklinganna sem héldu áfram á meðferð með cariprazíni klínískt marktæka þyngdaraukningu samanborið við 7,1% sjúklinga sem voru valdir af handahófi til að fá lyfleysu eftir 20 vikna opnu

meðferðina með cariprazíni. Í rannsókninni á neikvæðum einkennum var meðalbreyting á líkamsþyngd -0,3 kg fyrir cariprazín og +0,6 kg fyrir risperídón og klínískt marktæk þyngdaraukning kom fram hjá 6% í cariprazín hópnum en 7,4% í risperídón hópnum.

#### QT-lenging

Engin lenging á QT-bili kom fram með cariprazíni samanborið við lyfleysu í klínískri rannsókn sem ætlað var að meta QT-lengingu (sjá kafla 5.1). Í öðrum klínískum rannsóknum hefur eingöngu verið greint frá fáum tilvikum QT-lengingar með cariprazíni, sem ekki voru alvarleg. Meðan á langtíma, opna meðferðartímabilinu stóð höfðu 3 sjúklingar (0,4%) QTcB >500 msek., þarf af var einn einnig með QTcF >500 msek. Hækkun sem nam > 60 msek. frá upphafsgildi kom fram hjá 7 sjúklingum (1%) fyrir QTcB og hjá 2 sjúklingum (0,3%) fyrir QTcF. Í opna áfanga, langtíma verkunarrannsóknarinnar kom fram >60 msek. aukning frá upphafsgildi hjá 12 sjúklingum (1,6%) fyrir QTcB og hjá 4 sjúklingum (0,5%) fyrir QTcF. Meðan á tvíblindu meðferðartímabilinu stóð kom fram >60 msek. hækkun frá upphafsgildi á QTcB hjá 3 sjúklingum sem fengu meðferð með cariprazíni (3,1%) og hjá 2 sjúklingum sem fengu lyfleysu (2%).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtun**

#### Einkenni

Tilkynnt var um bráða ofskömmtun af slysi (48 mg/dag) hjá einum sjúklingi. Sjúklingurinn upplifði réttstöðuþrýstingsfall og róandi áhrif. Sjúklingurinn náði sér að fullu samdægurs.

#### Meðferð ofskömmunar

Leggja skal áherslu á stuðningsmeðferð við meðferð ofskömmunar, þ.m.t. að halda öndunarvegi opnum, súrefnisgjöf og öndunaraðstoð og meðhöndlun einkenna. Hefja skal tafarlaust eftirlit með hjarta og æðakerfi, þ.m.t. sívöktun hjartarafrits, með tilliti til hugsanlegra hjartsláttartruflana. Komi alvarleg utanstrýtueinkenni fram skal gefa andkólnvirk lyf. Þar sem cariprazín er mikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við meðferð á ofskömmtun. Fylgjast skal náið með sjúklingnum þar til hann hefur náð sér. Ekkert sértækt mótefni er til við cariprazíni.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX15

#### Verkunarháttur

Verkunarháttur cariprazíns er ekki að fullu þekktur. Hins vegar er hugsanlegt að lækningalegri verkun cariprazíns sé miðlað með samverkandi áhrifum örvunar að hluta á dópamín D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (Ki-gildi sem er 0,085-0,3 nM samanborið við 0,49-0,71 nM, í sömu röð) og serótónín 5-HT<sub>1A</sub> viðtaka (Ki-gildi sem er 1,4-2,6 nM) og hömlunar á serótónín 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> og histamín H<sub>1</sub> viðtaka (Ki-gildi sem eru 0,58-1,1 nM; 18,8 nM og 23,3 nM, í sömu röð). Cariprazín hefur litla sækni í serótónín 5-HT<sub>2C</sub> og adrenvirka α<sub>1</sub>-viðtaka (Ki-gildi sem eru 134 nM og 155 nM, í sömu röð). Cariprazín hefur ekki merkjanlega sækni í kólnvirka múskarínviðtaka (IC<sub>50</sub> >1.000 nM). Tvö helstu virku umbrotsefnin, desmetýlcariprazín og didesmetýlcariprazín, hafa svipaða *in vitro* viðtakabindingu og verkunarhátt og

óbreytta virka efnið.

### Lyfhrif

Forklínískar rannsóknir *in vivo* sýndu fram á að cariprazín binst D<sub>3</sub> viðtökum í svipuðum mæli og D<sub>2</sub> viðtökum í lyfjafræðilega virkum skömmtum. Skammtaháð binding við dópamín D<sub>3</sub> og D<sub>2</sub> viðtaka í heila (með meiri sækni í svæði með hærra hlutfall af D<sub>3</sub>) var til staðar á ráðlögðu skammtabili cariprazíns í 15 daga hjá sjúklingum með geðklofa.

Áhrif cariprazíns á QT-bilið voru metin hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa. Hjartarafrit með hjartarafrita (Holter) voru tekin hjá 129 sjúklingum á tólf klukkustunda tímabili í upphafi og við stöðuga þéttni. Engin lenging á QT-bili greindist eftir stærri en ráðlagða skammta (9 mg/dag eða 18 mg/dag). Enginn sjúklingur sem meðhöndlaður var með cariprazíni greindist með lengingu á QTc  $\geq 60$  msek frá upphafsgildi og enginn sjúklingur greindist með QTc  $> 500$  msek í rannsókninni.

### Verkun og öryggi

#### *Verkun við skammtímanotkun*

Verkun cariprazíns til meðferðar við bráðum geðklofa var rannsökuð í þremur fjölsetra, fjölpjódá, slembuðum, tvíblindum 6 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu með 1.754 sjúklingum á aldrinum 18 til 60 ára. Aðalendapunkturinn var breyting frá upphafsgildi að viku 6 í heildarskori á mælikvarðanum fyrir jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) og aukaendapunkturinn var breyting frá upphafsgildi að viku 6 í skori á mælikvarðanum fyrir klínískt heildarmat á alvarleika (Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S) í öllum rannsóknum á bráðum geðklofa. Í fjölpjóðlegri samanburðarrannsókn með lyfleysu með föstum skömmtunum 1,5 mg; 3,0 mg og 4,5 mg af cariprazíni og 4,0 mg af risperídóni fyrir næmi greiningarinnar, sýndu allir skammtar af cariprazíni og virka samanburðarlyfinu tölfræðilega marktæka framför, bæði hvað varðar aðal- og aukaendapunkt, samanborið við lyfleysu. Í annari fjölpjóðlegri samanburðarrannsókn með lyfleysu með föstum 3,0 mg og 6,0 mg skömmtum af cariprazíni og 10 mg af aripíprazóli fyrir næmi greiningarinnar, sýndu bæði skammtar cariprazíns og virka samanburðarlyfsins tölfræðilega marktæka framför bæði hvað varðar aðal- og aukaendapunkt, samanborið við lyfleysu. Í þriðju fjölpjóðlegu samanburðarrannsókninni með lyfleysu með föstum/sveigjanlegum 3,0-6,0 mg og 6,0-9,0 mg skömmtum af cariprazíni, sýndu báðir hóparnir sem fengu cariprazín tölfræðilega marktæka framför bæði hvað varðar aðal- og aukaendapunkt, samanborið við lyfleysu. Niðurstöður fyrir aðalútkomubreytuna eru teknar saman í töflu 2 hér fyrir neðan. Niðurstöður fyrir aukaútkomubreytuna (CGI) og viðbótarendapunktur studdu aðalendapunktinn.

**Tafla 2. Breyting frá upphafsgildi að viku 6 í heildarskori á PANSS í rannsóknum á bráðri versnun á geðklofa —ITT þýði**

	<i>Grunngildi Meðaltal <math>\pm</math> staðalfrávik (SD)</i>	<i>Breyting á meðaltali minnstu kvaðrata (SE)</i>	<i>Meðferðarmunur samanborið við lyfleysu (95% CI)</i>	<i>P-gildi</i>
<b>PANSS heildar (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n=711)</b>				
Lyfleysa	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazín 1.5 mg/dag	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	<b>0,0017</b>
Cariprazín 3 mg/dag	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	<b>0,0013</b>
Cariprazín 4,5 mg/dag	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	<b>&lt;0,0001</b>
Risperídón 4 mg/dag	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>RGH-MD-04 (n=604)</b>				
Lyfleysa	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazín 3 mg/dag	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	<b>0,0044</b>
Cariprazín 6 mg/dag	95,7 $\pm$ 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	<b>&lt;0,0001</b>

Aripíprazol 10 mg/dag	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
<b>RGH-MD-05 (n=439)</b>				
Lyfleysa	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazín 3 til 6 mg/dag	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	<b>0,0029</b>
Cariprazín 6 til 9 mg/dag	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	<b>&lt;0,0001</b>

CI = öryggisbil; ITT = ætlun að meðhöndla; LS meðaltal = meðaltal minnstu kvaðrata (least squares mean); PANSS = mælikvarði fyrir jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (Positive and Negative Syndrome Scale)

\*samanborið við lyfleysu

#### Verkun við langtímanotkun

Ending verkunar cariprazíns gegn geðrofi var rannsökuð í klínískri, langtímarannsókn þar sem meðferð var hætt samkvæmt slembiröðun (randomized-withdrawal). Alls fékk 751 sjúklingur með bráð einkenni geðklofa cariprazín 3-9 mg/dag í 20 vikur, þar af fengu 337 cariprazín á skammtabilinu 3 eða 6 mg/dag. Stöðugum sjúklingum var síðan slembiraðað til að fá fasta 3 eða 6 mg skammta af cariprazíni (n=51) eða lyfleysu (n=51) með tvíblindum hætti í allt að 72 vikur. Meginútkoma rannsóknarinnar var tími fram að bakslagi. Í lok rannsóknarinnar höfðu 49% sjúklinga sem fengu lyfleysu samanborið við 21,6% sjúklinga sem fengu meðferð með cariprazíni fengið bakslag með geðklofaeinkennum. Tími fram að bakslagi (92 samanborið við 326 daga samkvæmt 25. hundraðshlutamarkinu) var því marktækt lengri hjá hópnum sem fékk cariprazín heldur en hjá lyfleysuhópnum (p=0,009).

#### Verkun við ríkjandi neikvæð einkenni geðklofa

Verkun cariprazíns til meðferðar á ríkjandi neikvæðum einkennum geðklofa var rannsökuð í 26 vikna, fjölsetra, tvíblindri, klínískri rannsókn með virku samanburðarlyfi. Cariprazín (skammtabil 3-6 mg, markskammtur 4,5 mg) rannsakað í samanburði við risperídón (skammtabil 3-6 mg, markskammtur 4 mg) hjá sjúklingum með þrálát ríkjandi neikvæð sjúkdómseinkenni geðklofa (n=461). 86% sjúklinganna voru yngri en 55 ára, 54% þeirra voru karlkyns.

Þrálát ríkjandi neikvæð einkenni voru skilgreind sem einkenni sem vara í a.m.k. 6 mánuði með miklum neikvæðum einkennum og litlum jákvæðum einkennum [(PANSS þáttaskor fyrir neikvæð einkenni  $\geq 24$ , skor sem var  $\geq 4$  í að minnsta kosti 2 af 3 þáttum á PANSS kvarðanum (N1: flatt geðslag, N4: alvarlegur skortur á frumkvæði eða hvatningu (avolition) og N6: talfátækt (poverty of speech) og PANSS þáttaskor fyrir jákvæð einkenni  $\leq 19$ ]. Sjúklingar með neikvæð aukaeinkenni, eins og miðlungsslæm eða alvarleg þunglyndiseinkenni og klínískt marktæk heilkenni parkinsons (utanstrýtueinkenni) voru útilokaðir.

Bæði sjúklingahópar sem fengu meðferð með cariprazíni og risperídóni hafa sýnt tölfræðilega marktæka framför hvað varðar breytingu frá upphafsgildi fyrir aðalverkunarbreytuna, PANSS þáttaskor fyrir neikvæð einkenni (PANSS-FSNS) (p<0,001). Hins vegar kom fram tölfræðilega marktækur munur (p=0,002) cariprazíni í vil umfram risperídón frá viku 14 og áfram (tafla 3). Bæði sjúklingahópar sem fengu meðferð með cariprazíni og risperídóni sýndu tölfræðilega marktæka framför hvað varðar breytingu frá upphafsgildi fyrir aukaverkunarbreytuna, heildarskor fyrir persónulega og félagslega færni (PSP) (p<0,001). Hins vegar kom fram tölfræðilega marktækur munur (p<0,001) cariprazíni í vil umfram risperídón frá viku 10 og áfram (tafla 3). Munur á mælikvörðunum Clinical Global Impression Severity (p=0,005) og Framför (p<0,001), sem og svörunarhlutfall á PANSS-FSNS (PANSS FSNS  $\geq 30\%$  framför í viku 26; p=0,003), studdi niðurstöður hvað varðar aðal- og aukaverkunarbreyturnar.

#### Tafla 3 Samantekt á niðurstöðum í rannsókn RGH-188-005

Verkunarbreyta	Meðaltal minnstu kvaðrata (LS mean) fyrir	Meðaltali minnstu kvaðrata (LS mean) fyrir risperídón	Áætlaður meðferðarmunur	95%CI	p-gildi
----------------	---	---	-------------------------	-------	---------

	cariprazín				
PANSS-FSNS við upphafsgildi	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS í viku 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS þáttaskor fyrir neikvæð einkenni (FSNS) CfB að viku 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Heildar PSP við upphafsgildi	48,8	48,2	-	-	-
Heildar PSP í viku 26	64,0	59,7	-	-	-
Heildar PSP CfB að viku 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB= breyting frá upphafsgildi

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á cariprazíni hjá einum eða fleiri undirhópum barna við geðklofa. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjafræðilega virk umbrotsefni cariprazíns með sambærilega virkni og cariprazín eru tvö, desmetýlcariprazín (DCAR) og didesmetýlcariprazín (DDCAR). Heildarútsetning fyrir cariprazíni (cariprazíni + umbrotsefnunum/DCAR og DDCAR/) nær 50% af útsetningu við stöðuga þéttni u.þ.b. 1 viku með daglegri skömmtun en 90% af útsetningu við stöðuga þéttni næst eftir 3 vikur. Við stöðuga þéttni er útsetning fyrir DDCAR u.þ.b. tvisvar til þrisvar sinnum meiri en fyrir cariprazíni og útsetning fyrir DCAR er u.þ.b. 30% af útsetningu fyrir cariprazíni.

### Frásog

Nýting cariprazíns er óþekkt. Cariprazín frásogast vel eftir inntöku. Eftir gjöf endurtekinna skammta næst hámarksþéttni cariprazíns og helstu virku umbrotsefnanna í plasma yfirleitt u.þ.b. 3-8 klst. eftir inntöku.

Gjöf á stökum 1,5 mg skammti af cariprazíni með fituríkri máltíð (900 til 1.000 hitaeyningar) hafði ekki marktæk áhrif á  $C_{max}$  eða AUC fyrir cariprazín (AUC<sub>0-∞</sub> jókst um 12%,  $C_{max}$  lækkaði um <5% þegar það var gefið með fæðu samanborið við gjöf á fastandi maga). Áhrif fæðu á útsetningu fyrir umbrotsefnum DCAR og DDCAR voru einnig í lágmarki.

Cariprazín má gefa með eða án fæðu.

### Dreifing

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum var áætlað dreifingarrúmmál (V/F) 916 l fyrir cariprazín, 475 l fyrir DCAR og 1.568 l fyrir DDCAR, sem bendir til mikillar dreifingar cariprazíns og helstu virku umbrotsefna þess. Cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess eru mikið bundin (96 til 97% fyrir CAR, 94% til 97% fyrir DCAR og 92% til 97% fyrir DDCAR) plasmapróteinum.

### Umbrot

Umbrot cariprazíns fela í sér metýlsviptingu (DCAR og DDCAR), hýdroxýltengingu (hýdroxýcariprazín, HCAR) og blöndu af metýlsviptingu og hýdroxýltengingu (hýdroxýdidesmetýlcariprazín, HDCAR og hýdroxýdidesmetýlcariprazín, HDDCAR). Umbrotsefni HCAR, HDCAR og HDDCAR eru síðan umbrotin í samsvarandi sulfat- og glúkúróníðsamtengingar. Annað umbrotsefni, desdíklorófenýl-píperasín-cariprazínsýra (DDCPPCAR), myndast með alkýlsviptingu og síðan oxun á cariprazíni.

Cariprazín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2D6 í DCAR og HCAR. DCAR umbrotnar enn frekar, einnig fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2D6, í DDCAR og HDCAR. DDCAR umbrotnar enn frekar í HDDCAR fyrir tilstilli CYP3A4.

Cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess eru ekki hvarfefni P-glykópróteins (P-gp), lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðanna 1B1 og 1B3 (OATP1B1 og OATP1B3) og viðnámspróteins

brjóstakrabbameins (BCRP). Þetta bendir til þess að milliverkun cariprazíns við hemla P-gp, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP sé ólíkleg.

### Brotthvarf

Brotthvarf cariprazíns og helstu virku umbrotsefna þess fer aðallega fram með umbrotum í lifur. Eftir að sjúklingar með geðklofa fengu 12,5 mg/dag af cariprazíni, skildust 20,8% af skammtinum út með þvagi sem cariprazín og umbrotsefni þess.

1,2% af skammtinum skilst út sem óbreytt cariprazín með þvagi og 3,7% með hægðum.

Meðaltal lokahelmingunartímans (1 til 3 dagar fyrir cariprazín og DCAR og 13 til 19 dagar fyrir DDCAR) segir ekki til um tímann þar til stöðug þéttni næst eða hvernig plasmabéttni lækkar eftir að meðferð er hætt. Virkur helmingunartími skiptir meira máli en lokahelmingunartími hvað varðar meðferð sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með cariprazíni. Virki helmingunartíminn er u.þ.b. 2 dagar fyrir cariprazín og DCAR, 8 dagar fyrir DDCAR og u.þ.b. 1 vika fyrir heildarcariprazín. Plasmabéttni heildarcariprazíns lækkar smám saman þegar hlé er gert á skammtagjöf eða henni hætt. Heildarplasmabéttni cariprazíns lækkar um 50% á u.þ.b. 1 viku og meira en 90% lækun á heildarþéttni cariprazíns kemur fram á u.þ.b. 3 vikum.

### Línulegt samband

Eftir endurtekna gjöf eykst útsetning fyrir cariprazíni og tveimur helstu virku umbrotsefnum þess, desmetýlcariprazíni (DCAR) og didesmetýlcariprazíni (DDCAR) í plasma, hlutfallslega yfir skammtabilið 1,5 til 6 mg.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð með því að nota upplýsingar frá sjúklingum sem tóku þátt í klínísku rannsóknunum með cariprazíni á geðklofa og voru með nýrnastarfsemi á mismunandi stigum, þar með talið eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCl)  $\geq 90$  ml/mín.) og væga (kreatínínúthreinsun 60 til 89 ml/mín.) og miðlungsmikla (CrCl 30 til 59 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekkert marktækt samband kom fram á milli úthreinsunar cariprazíns í plasma og kreatínínúthreinsunar.

Cariprazín hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega (CrCl  $< 30$  ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifr starfsemi*

Rannsókn í 2 hlutum (stakur 1 mg skammtur af cariprazíni [Hluti A] og 0,5 mg skammtur af cariprazíni daglega í 14 daga [Hluti B]) var gerð hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkar A og B). Útsetning ( $C_{max}$  og AUC) fyrir cariprazíni var u.þ.b. 25% meiri og og allt að u.þ.b. 45% minni fyrir helstu virku umbrotsefnum, desmetýlcariprazíni og didesmetýlcariprazíni hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi, eftir stakan 1 mg skammt af cariprazíni eða 0,5 mg af cariprazíni í 14 daga í samanburði við heilbrigða einstaklinga.

Útsetning (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir virka heildarhlutanum (CAR + DCAR + DDCAR) lækkaði um 21-22% og 13-15% við væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi (HI), samanborið við heilbrigða einstaklinga ef um er að ræða óbundna + bundna þéttni, en fyrir óbundinn heildarhluta reiknaðist 12-13% lækun og 20-25% hækkun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifr starfsemi og hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifr starfsemi eftir gjöf á mörgum skömmtum af cariprazíni.

Cariprazín hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

#### *Aldur, kyn og kynþáttur*

Í lyfjavarfaggreiningu á þýði kom ekki fram klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess samanlögð) á grundvelli aldurs, kyns og kynþáttar.

Greiningin tók til 2.844 sjúklinga af mismunandi kynþáttum, með þátttöku 536 sjúklinga á aldrinum 50 til 65 ára. Af þessum 2.844 sjúklingum voru 933 konur (sjá kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum sjúklingum eldri en 65 ára.

#### *Reykingar*

Þar sem cariprazín er ekki hvarfefni fyrir CYP1A2 er ekki búist við að reykingar hafi áhrif á lyfjahlvörf cariprazíns.

#### Hugsanleg áhrif cariprazíns á önnur lyf

Cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess virkjuðu ekki CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 ensím og voru ekki hemlar á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4 *in vitro*. Cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess eru ekki hemlar á flutningspróteinin OATP1B1, OATP1B3, BCRP, flutningsprótein lífrænna katjóna-2 (OCT2) og lífrænna anjóna-1 og -3 (OAT1 og OAT3) *in vitro*. DCAR and DDCAR voru ekki hemlar á flutningspróteinið P-gp, en þó er cariprazín P-gp hemill í meltingarvegi (sjá kafla 4.5).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Cariprazín olli dreri í báðum augum og afleiddum breytingum á sjónu (sjónulosi og blöðrumyndandi hrörnun) hjá hundum. Útsetning (AUC fyrir heildarcariprazín) við mörk um engin sjáanleg skaðleg áhrif (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) hvað varðar eiturverkanir á augu er 4,2-falt hærra en klínísk AUC útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 6 mg/dag. Aukin tíðni sjónuhrörnnunar/rýrnunar kom fram hjá albínóarottum í 2 ára rannsókninni við klínískt marktæka útsetningu.

Uppsöfnun fosfólípíða (phospholipidosis) kom í ljós í lungum hjá rottum, hundum og músum (með eða án bólgu) og í nýrnahettuberki hunda við útsetningu sem hafði klíníska þýðingu. Bólga kom fram í lungum hjá hundum sem fengu NOAEL skammta við AUC útsetningu í 1 ár sem er 2,7-föld (karldýr) og 1,7-föld (kvendýr) klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Engin bólga sást eftir 2 mánaða lyfjalaust tímabil eftir útsetningu sem var 4,2-föld klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, en bólga var hins vegar enn til staðar við stærri skammta.

Ofstækkun (hypertrophy) í nýrnahettuberki kom fram við 4,1-falda klíníska útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn hjá rottum (aðeins kvendýr) og við heildarþétti cariprazíns í plasma af klínískri þýðingu hjá músum. Afturkræf ofstækkun/ofvöxtur og frymisbólumyndun (vacuolation)/blöðrunsmyndun (vesiculation) í nýrnahettuberki kom fram hjá hundum við NOAEL sem er 4,2-föld klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá kvenkyns rottum kom fram minnkuð frjósemi og lækkuð getnaðartíðni við útsetningu sem hafði klíníska þýðingu miðað við mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs. Engin áhrif komu fram á frjósemi karldýra við útsetningu sem var allt að 4,3-föld klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Gjöf cariprazíns hjá rottum á tímabili líffæramyndunar olli vansköpun, minni lífslíkum unga og seinkuðum þroska við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sem er 6 mg/dag. Cariprazín olli eituráhrifum á móðurina en engum eituráhrifum á fóstur hjá kanínum við útsetningu sem var 5,8-föld klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Gjöf cariprazíns hjá rottum með fangi, á tímabili líffæramyndunar, alla meðgönguna og við mjólkurgjöf dró úr lifun eftir fæðingu, fæðingarþyngd og líkamsþyngd fyrstu kynslóðar unga eftir fráfarur við útsetningu sem hefur klíníska þýðingu. Að auki sáust föllir, kaldir líkamar og seinkun þroska (óþroskaður/vanþroskaður nýrnamergur (renal papillae) og skert viðbragð við hljóði hjá karldýrum) þegar ekki var um að ræða eiturverkanir á móðurina. Æxlunargeta fyrstu kynslóðar afkvæma var óbreytt en hins vegar höfðu annarrar kynslóðar afkvæmi einnig svipuð klínísk einkenni og lægri líkamsþyngd.



Cariprazín og helstu virku umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Forhleypt (maís) sterkja  
Magnesíumsterat

#### Hylkisssel (1,5 mg hylki)

Títantvíoxíð (E 171)  
Gelatín

#### Hylkisssel (3 mg hylki)

Allúrarautt AC (E 129)  
Skærblátt FCF (E 133)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Gult járnnoxíð (E 172)  
Gelatín

#### Hylkisssel (4,5 mg hylki)

Allúrarautt AC (E 129)  
Skærblátt FCF (E 133)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Gult járnnoxíð (E 172)  
Gelatín

#### Hylkisssel (6 mg hylki)

Skærblátt FCF (E 133)  
Allúrarautt AC (E 129)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Gelatín

#### Prentblek (svart: 1,5 mg, 3 mg og 6 mg hylki)

Gljálakk  
Svart járnnoxíð (E 172)  
Própýlenglýkól  
Kalíumhýdroxíð

#### Prentblek (hvítt: 4,5 mg hylki)

Gljálakk  
Títantvíoxíð (E 171)  
Própýlenglýkól  
Símetikón

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gegnsæ hörð PVC/PE/PVDC þynnupakkning, hitainnsigliuð með hörðu álpynnubaki og pakkað í samanbrotna pappöskju.

#### Reagila 1,5 mg og Reagila 3 mg hörð hylki

Öskjur sem innihalda 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eða 98 hörð hylki

#### Reagila 4,5 mg og Reagila 6 mg hörð hylki

Öskjur sem innihalda 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eða 98 hörð hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1209/001-042

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. júlí 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágþörmun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

samanbrotin askja

### 1. HEITI LYFS

Reagila 1,5 mg hörð hylki  
cariprazín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 1,5 mg af cariprazíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

7 hörð hylki

14 hörð hylki

21 hörð hylki

28 hörð hylki

30 hörð hylki

49 hörð hylki

56 hörð hylki

60 hörð hylki

84 hörð hylki

90 hörð hylki

98 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömröi út 19-21.  
1103 Budapest, Ungverjaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

reagila 1,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Reagila 1,5 mg hörð hylki  
cariprazín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

samanbrotin askja

### 1. HEITI LYFS

Reagila 3 mg hörð hylki  
cariprazín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 3 mg af cariprazíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

7 hörð hylki

14 hörð hylki

21 hörð hylki

28 hörð hylki

30 hörð hylki

49 hörð hylki

56 hörð hylki

60 hörð hylki

84 hörð hylki

90 hörð hylki

98 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömröi út 19-21.  
1103 Budapest, Ungverjaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

reagila 3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Reagila 3 mg hörð hylki  
cariprazín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

samanbrotin askja

### 1. HEITI LYFS

Reagila 4,5 mg hörð hylki  
cariprazín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 4,5 mg af cariprazíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

7 hörð hylki

21 hörð hylki

28 hörð hylki

30 hörð hylki

49 hörð hylki

56 hörð hylki

60 hörð hylki

84 hörð hylki

90 hörð hylki

98 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

reagila 4,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Reagila 4,5 mg hörð hylki  
cariprazín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

samanbrotin askja

### 1. HEITI LYFS

Reagila 6 mg hörð hylki  
cariprazín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 6 mg af cariprazíni.

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig allúrarautt AC (E129). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

7 hörð hylki

21 hörð hylki

28 hörð hylki

30 hörð hylki

49 hörð hylki

56 hörð hylki

60 hörð hylki

84 hörð hylki

90 hörð hylki

98 hörð hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

reagila 6 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.\*

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Reagila 6 mg hörð hylki  
cariprazín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Gedeon Richter Plc.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Reagila 1,5 mg hörð hylki**

**Reagila 3 mg hörð hylki**

**Reagila 4,5 mg hörð hylki**

**Reagila 6 mg hörð hylki**

cariprazín

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Reagila og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Reagila
3. Hvernig nota á Reagila
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Reagila
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Reagila og við hverju það er notað**

Reagila inniheldur virka efnið cariprazín og tilheyrir flokki lyfja sem kallast geðrofslyf. Það er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með geðklofa.

Geðklofi er sjúkdómur sem lýsir sér með einkennum eins og að heyra, sjá eða skynja hluti sem ekki eru til staðar (ofskynjanir), tortryggni, ranghugmyndum, samhengislausu tali og hegðun og tilfinningalegri flatneskju. Fólk með þennan sjúkdóm getur einnig fundið fyrir depurð, sektarkennd, kvíða, spennu, það getur ekki byrjað á eða haldið sig við skipulagðar athafnir, tregðu við að tala og skorti á tilfinningalegum viðbrögðum við aðstæður sem venjulega örva tilfinningar hjá öðrum.

### **2. Áður en byrjað er að nota Reagila**

**Ekki má nota Reagila**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cariprazíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eftirfarandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla:
  - lifrabólgu af völdum lifrabólgu C veiru (lyf sem innihalda bóceprevír og telaprevír)
  - bakteríusýkingar (lyf sem innihalda klarítrómýsín, telítrómýsín, erýtrómýsín og nafsillín)
  - berkla (lyf sem innihalda rifampicín)
  - HIV-sýkingar (lyf sem innihalda cobicistat, indínavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír, efavírenz og etravírín)
  - sveppasýkingar (lyf sem innihalda ítrakónazól, posakónazól, vórikónazól og flúkónazól)
  - Cushings heilkenni - þegar líkaminn framleiðir of mikið kortisól (lyf sem innihalda ketókónazól)
  - þunglyndi (jurtameðferð sem inniheldur jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) og lyf sem innihalda nefazódón)
  - flogaveiki og krampa (lyf sem innihalda karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóín)
  - hjartasjúkdóma (lyf sem innihalda diltíazem og verapamíl)



- syfju (lyf sem innihalda móðafíníl)
- háan blóðþrýsting í lungum (lyf sem innihalda bósentan).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Láttu lækninn tafarlaust vita:

- ef þú ert með einhverjar hugsanir eða tilfinningar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg. Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun eru líklegri í upphafi meðferðar.
- ef þú finnur fyrir hita, svita, hraðari öndun, vöðvastífleika og sleni eða syfju (geta verið einkenni illkynja sefunarheilkennis).

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafraeðingi áður en Reagila er notað eða meðan á meðferð stendur ef þú hefur:

- einhvern tíma fundið fyrir eða byrjar að finna fyrir eirðarleysi og vanhæfni við að sitja kyrr. Þessi einkenni geta komið fram snemma í meðferðinni með Reagila. Láttu lækninn vita ef þetta gerist.
- einhvern tíma fundið fyrir eða byrjar að finna fyrir óeðlilegum, ósjálfráðum hreyfingum, oftast í tungu eða í andliti. Láttu lækninn vita ef þetta gerist.
- sjónskerðingu. Læknirinn mun ráðleggja þér að fara til augnlæknis.
- óreglulegan hjartslátt eða ef einhver annar í fjölskyldunni hefur sögu um óreglulegan hjartslátt (þ.m.t. svokallaða lengingu á QT-bili sem sést á hjartarafriti) og láttu lækninn vita ef þú tekur önnur lyf, því að þau gætu valdið þessari breytingu á hjartarafritinu eða gert hana verri.
- háan eða lágan blóðþrýsting, hjarta- eða æðasjúkdóm. Læknirinn þarf að fylgjast reglulega með blóðþrýstingnum.
- sundl þegar þú stendur upp vegna blóðþrýstingsfalls, sem getur valdið yfirliði.
- sögu um blóðtappa eða ef einhver í fjölskyldu þinni hefur sögu um blóðtappa, þar sem lyf við geðklofa hafa verið tengd myndun blóðtappa.
- sögu um heilablóðfall, sérstaklega ef þú ert aldraður eða veist að þú ert með aðra áhættuþætti fyrir heilablóðfalli. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einkennum heilablóðfalls.
- vitglöp (minnisleysi eða aðra andlega skerðingu), sérstaklega ef þú ert aldraður.
- Parkinsonsveiki.
- ef þú ert með sykursýki eða áhættuþætti fyrir sykursýki (t.d. offitu, eða ef einhver annar í fjölskyldunni þinni hefur sykursýki). Læknirinn þarf að fylgjast reglulega með blóðsykrinum, þar sem hann kann að hækka af völdum Reagila. Einkenni um háan blóðsykur eru mikill þorsti, mikil þvaglát, aukin matarlyst og máttleysi.
- sögu um krampa (flog) eða flogaveiki.

### Þyngdaraukning

Reagila getur valdið verulegri þyngdaraukningu sem getur haft áhrif á heilsuna. Læknirinn mun því fylgjast reglulega með þyngd þinni.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun þessa lyfs fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára þar sem upplýsingar vantar fyrir þessa sjúklinga.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Reagila**

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú mátt ekki taka ákveðin lyf samhliða Reagila (sjá kaflann „Ekki má nota Reagila“).

Ef Reagila er tekið samhliða ákveðnum lyfjum gæti þurft að aðlaga skammt Reagila eða hins lyfsins. Þetta eru lyf sem notuð eru til að meðhöndla hjartasjúkdóma sem innihalda digoxín, blóðþynningarlyf sem innihalda dabigatran eða lyf sem hafa áhrif á andlega starfsemi.

### **Notkun Reagila með mat, drykk eða áfengi**

Þú skalt ekki drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Reagila stendur. Forðast skal áfengisneyslu meðan á töku Reagila stendur.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Reagila stendur. Jafnvel þótt meðferðinni sé lokið, verður að nota getnaðarvörn í a.m.k. 10 vikur eftir síðasta skammtinn af Reagila. Þetta er vegna þess að lyfið verður til staðar í líkamanum í nokkurn tíma eftir að síðasti skammturinn var tekinn.

### Meðganga

Ekki taka þetta lyf á meðgöngu nema læknirinn hafi sagt þér að gera það.

Ef læknirinn ákveður að þú eigir að taka þetta lyf á meðgöngu, mun læknirinn fylgjast náið með barninu eftir fæðingu. Það er vegna þess að eftirfarandi einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað lyfið á síðasta þriðjungi meðgöngu (síðustu þremur mánuðunum):

- skjálfti, vöðvastífni og/eða vöðvaslappleiki, syfja, æsingur, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við fæðugjöf.

Ef barnið fær einhver þessara einkenna skaltu hafa samband við lækninn.

### Brjóstgjöf

Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Reagila því að ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hafðu samband við lækninn til að fá ráðleggingar.

### **Akstur og notkun véla**

Lítill eða væg hættu er á að lyfið geti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Syfja, sundl og sjóntruflanir geta komið fram meðan á meðferð með lyfinu stendur (sjá kafla 4). Ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrir en vitað er að lyfið hefur ekki neikvæð áhrif.

### **Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg hörð hylki innihalda allúrarautt AC (E129).**

Allúrarautt AC er litarefni sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **3. Hvernig nota á Reagila**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður upphafsskammtur er 1,5 mg einu sinni á dag um munn. Eftir það gæti læknirinn stillt skammtinn hægt, í 1,5 mg skrefum, eftir því hvernig meðferðin virkar fyrir þig.

Hámarksskammtur ætti ekki fara yfir 6 mg einu sinni á dag.

Taktu Reagila á sama tíma á hverjum degi, með eða án fæðu.

Ef þú tókst annað lyf til að meðhöndla geðklofa áður en gjöf Reagila hófst mun læknirinn ákveða hvort stöðva eigi töku hins lyfsins í áföngum eða tafarlaust og hvernig aðlaga skuli skammtinn af Reagila. Læknirinn mun einnig gefa þér upplýsingar um hvað þú eigir að gera ef þú skiptir úr Reagila yfir í annað lyf.

### Sjúklingar með nýrna- og lifrarvandamál

Ef þú ert með alvarleg nýrna- og lifrarvandamál er ekki víst að Reagila henti þér, þú skalt ráðfærðu þig við lækninn.

### Aldraðir sjúklingar

Læknirinn mun velja vandlega viðeigandi skammt sem hentar þínum þörfum.

Aldraðir sjúklingar með vitglöp skulu ekki nota Reagila (minnisleysi).

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið stærri skammt af Reagila en læknirinn hefur mælt fyrir um eða ef til dæmis barn hefur tekið það fyrir slysi, skaltu umsvifalaust hafa samband við lækninn eða fara á næsta sjúkrahús

og taka umbúðirnar af lyfinu með þér. Þú gætir fundið fyrir sundli vegna lækkaðs blóðþrýstings eða óeðlilegum hjartslætti, syfju, þreytu eða óeðlilegum líkamshreyfingum og átt í erfiðleikum með að standa og ganga.

### **Ef gleymist að taka Reagila**

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því. Hins vegar, ef það er nánast komið að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram eins og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef gleymist að taka tvo eða fleiri skammta á að hafa samband við lækinn.

### **Ef hætt er að nota Reagila**

Ef þú hættir að nota lyfið hættir það að virka. Jafnvel þótt þér líði betur skaltu hvorki breyta eða hætta að taka dagskammtinn af Reagila nema lækinn gefi fyrirmæli um það þar sem einkennin geta komið aftur.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef þú ert með:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem koma fram sem hiti, bólga í munni, andliti, vörum eða tungu, mæði, kláði, húðútbrot og stundum blóðþrýstingsfall. (*Mjög sjaldgæfar aukaverkanir*)
- sambland af hita, svitamyndun, vöðvastífleika og sleni eða syfju. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast illkynja sefunarheilkenni. (*Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt*)
- óútskýranlegar vöðvaverkir, vöðvakrampar eða vöðvaslappleiki. Þetta geta verið einkenni um vöðvaskemmdir sem geta valdið mjög alvarlegum nýrnvandamálum. (*Mjög sjaldgæfar aukaverkanir*)
- einkenni tengd blóðtöppum í bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði í fótleggnum) sem geta borist með blóðæðum til lungna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum. (*Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt*)
- hugsanir eða tilfinningar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg, sjálfsvígstilraun (*Sjaldgæfar aukaverkanir*)

### Aðrar aukaverkanir

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- eirðarleysi og erfiðleikar með að sitja kyrr
- Parkinsonsheilkenni - sjúkdómur með margvíslegum einkennum sem eru m.a. minnkaðar eða hægar hreyfingar, hæg hugsun, rykkir þegar útlimir eru beygðir (tannhjólástirðnun), að draga fætturna í stuttum og hröðum skrefum, skjálfti, lítil eða engin svipbrigði, vöðvastífleiki, slefa

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- kvíði
- syfja, svefnörðugleikar, óeðlilegir draumar, martraðir, svefnganga
- sundl
- ósjálfráðar snúningshreyfingar og einkennilegur líkamsburður
- óhóflegt tannagnístur eða samanbitnir kjálkar, slefa, stöðugt blick sem svörun við banki á enni (óeðlilegt viðbragð), hreyfitruflanir, truflun á tunguhreyfingu (þetta kallast utanstrýtueinkenni)
- þokusýn
- hár blóðþrýstingur
- hraður, óreglulegur hjartsláttur
- minnkuð eða aukin matarlyst

- ógleði, uppköst, hægðatregða
- þyngdaraukning
- þreyta
- eftirfarandi getur komið fram í rannsóknarstofuprófunum:
  - o hækkuð lifrarendím
  - o hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði
  - o óeðlilegt magn af fituefnum (t.d. kólesteróli og/eða fitu) í blóði

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- þunglyndi
- skyndilegt og mikið rugl
- svimi
- óþægilegt, óeðlilegt snertiskyn
- slen, skortur á orku eða áhuga á að gera hlutina
- ósjálfráðar hreyfingar, oftast í tungu eða andliti. Þetta getur komið fram eftir skammtíma- eða langtímanotkun.
- minnkuð eða aukin kynhvöt, risvandamál
- augnering, hár þrýstingur í auganu, slæm sjón
- vandamál með sjónskerpu við að sjá í fjarlægð eða við að sjá nálægt
- lágur blóðþrýstingur
- óeðlilegar niðurstöður á hjartarafriti, óeðlileg taugaboð í hjartanu
- hægur, óreglulegur hjartsláttur
- hiksti
- brjóstsviði
- þorsti
- verkir við þvaglát
- óeðlilega tíð eða mikil þvaglát
- kláði, útbrot
- sykursýki
- eftirfarandi getur komið fram í rannsóknarstofuprófunum:
  - o óeðlilegt magn natríums í blóði
  - o hækkaður glúkósi í blóði (blóðsykur), aukið galllitarefni (bilirúbín) í blóði
  - o blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
  - o fjölgun ákveðinnar tegundar hvíttra blóðkorna
  - o minnkað magn skjaldkirtilsörvandi hormóns (TSH) í blóðinu

*Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)*

- krampar
- minnisleysi, málstol
- óþægindi í augum í björtu ljósi
- ský á augasteini sem veldur sjónskerðingu (drer)
- kyngingarörðugleikar
- fækkun hvíttra blóðkorna, þetta getur gert þig næmari fyrir sýkingum
- vanvirkur skjaldkirtill.

*Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)*

- bólga í lifur (verkur í efri hluta kviðar hægra megin, gulnun augna og húðar, þróttleysi, hiti)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Reagila

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Reagila inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cariprazín.  
Reagila 1,5 mg: Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 1,5 mg af cariprazíni.  
Reagila 3 mg: Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 3 mg af cariprazíni.  
Reagila 4,5 mg: Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 4,5 mg af cariprazíni.  
Reagila 6 mg: Hvert hart hylki inniheldur cariprazínhýdróklóríð sem jafngildir 6 mg af cariprazíni.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Reagila 1,5 mg hörð hylki: forhleypt (maís) sterkja, magnesíumsterat, títantvíoxíð (E 171), gelatín, svart blek (gljálakk, svart járnnoxíð (E 172), própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð).  
Reagila 3 mg hörð hylki: forhleypt (maís) sterkja, magnesíumsterat, allúrarautt AC (E 129), skærblátt FCF (E 133), títantvíoxíð (E 171), gult járnnoxíð (E 172), gelatín, svart blek (gljálakk, svart járnnoxíð (E 172), própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð) (Sjá einnig kafla 2).  
Reagila 4,5 mg hörð hylki: forhleypt (maís) sterkja, magnesíumsterat, allúrarautt AC (E 129), skærblátt FCF (E 133), títantvíoxíð (E 171), gult járnnoxíð (E 172), gelatín, hvítt blek (gljálakk, títantvíoxíð (E 171), própýlenglýkól, símetikón).  
Reagila 6 mg hörð hylki: forhleypt (maís) sterkja, magnesíumsterat, skærblátt FCF (E 133), allúrarautt AC (E 129), títantvíoxíð (E 171), gelatín, svart blek (gljálakk, svart járnnoxíð (E 172), própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð).

### Lýsing á útliti Reagila og pakkningastærðir

- Reagila 1,5 mg hörð hylki: Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með hvítu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni með „GR 1.5“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítu eða fölgulu dufti.
- Reagila 3 mg hörð hylki: Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með grænu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni með „GR 3“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítu eða fölgulu dufti.
- Reagila 4,5 mg hörð hylki; Hart gelatínhylki í „stærð 4“ (u.þ.b. 14,3 mm að lengd) með grænu

ógegnsæju loki og grænum ógegnsæjum botni með „GR 4.5“ áletrað á botn hylkisins með hvítu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítu eða fölgulu dufti.

- Reagila 6 mg hörð hylki: Hart gelatínhylki í „stærð 3“ (u.þ.b. 15,9 mm að lengd) með fjólubláu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni með „GR 6“ áletrað á botn hylkisins með svörtu bleki. Hylkin eru fyllt með hvítu eða fölgulu dufti.

Hylkjunum er pakkað í gegnsæja, harða PVC/PE/PVDC þynnupakkningu, hitainnsiglaða með hörðu álþynnubaki. Þynnupakkningunum er pakkað í samanbrotna pappöskju.

Reagila 1,5 mg og Reagila 3 mg hörð hylki eru fánleg í pakkningastærðum sem innihalda 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eða 98 hörð hylki.

Reagila 4,5 mg og Reagila 6 mg hörð hylki eru fánleg í pakkningastærðum sem innihalda 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eða 98 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 676 353 0 262

#### **España**

Casen Recordati S.L.

#### **Polska**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

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. PAPALOUSOU LTD.  
Τηλ: + 357 22 490305

**Latvija**

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Nálgast má ítarlegar og uppfærðar upplýsingar um lyfið með því að skanna QR-kóðann hér fyrir neðan og ytri öskjuna með snjallsíma.

Sömu upplýsingar er einnig að finna á eftirfarandi vefslóð: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

QR-kóði skal fylgja + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.