

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 1,5 mg gélules  
Reagila 3 mg gélules  
Reagila 4,5 mg gélules  
Reagila 6 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Reagila 1,5 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5 mg de cariprazine.

### Reagila 3 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 3 mg de cariprazine.

### Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 0,0003 mg de rouge allura AC (E 129).

### Reagila 4,5 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 4,5 mg de cariprazine.

### Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 0,0008 mg de rouge allura AC (E 129).

### Reagila 6 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 6 mg de cariprazine.

### Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 0,0096 mg de rouge allura AC (E 129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

### Reagila 1,5 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur blanc opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 1.5 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

### Reagila 3 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 3 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

### Reagila 4,5 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur vert opaque portant la mention « GR 4.5 » imprimée en blanc sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

### Reagila 6 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 3 » (environ 15,9 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur violet opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 6 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la dose (voir rubrique 5.2).

#### *Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine*

Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine.

#### *Relais de cariprazine par un autre antipsychotique*

Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ (voir rubrique 5.2).

#### *Dose oubliée*

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose oubliée dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante doit être prise selon le régime habituel. Il n'est pas recommandé de prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

#### Population spéciale

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl<sub>cr</sub>] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients

présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### *Personnes âgées*

Les données disponibles chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2). Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture.

L'alcool doit être évité lors du traitement par la cariprazine (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Idées et comportement suicidaires

La survenue d'un comportement suicidaire (idées suicidaires, tentative de suicide et suicide) est inhérente aux psychoses et, en règle générale, a été rapportée rapidement après l'instauration ou le changement d'un traitement antipsychotique. Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique.

#### Akathisie, impatiences

L'akathisie et les impatiences sont une réaction indésirable fréquente aux antipsychotiques.

L'akathisie est un trouble du mouvement caractérisé par une sensation intérieure d'impatience et un besoin impérieux d'être constamment en mouvement, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement et des actions comme se balancer, soulever le pied comme s'il faisait du sur-place et croiser et décroiser les jambes lorsque le patient est assis. Dans la mesure où la cariprazine provoque une akathisie et des impatiences, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients qui y sont sujets ou présentant déjà des symptômes d'akathisie. L'akathisie apparaît rapidement au cours du traitement. Par conséquent, il est important de prendre des mesures pour surveiller le patient au cours de la première phase du traitement. Les mesures de prévention incluent l'augmentation progressive de la posologie et les mesures de traitement sont la baisse progressive de la posologie de cariprazine ou les médicaments contre les symptômes extrapyramidaux. La dose pourra être modifiée en fonction de la réponse et de la tolérance de chaque individu (voir rubrique 4.8).

#### Dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive est un syndrome caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires, potentiellement irréversibles, surtout au niveau de la langue et/ou du visage pouvant survenir chez les patients traités par antipsychotiques. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par cariprazine, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

### Maladie de Parkinson

Prescrits à des patients atteints de la maladie de Parkinson, les antipsychotiques peuvent exacerber la pathologie sous-jacente et aggraver les symptômes de la maladie de Parkinson. Les médecins doivent donc évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription de cariprazine à des patients atteints de la maladie de Parkinson.

### Symptômes oculaires/cataracte

Dans les études précliniques de la cariprazine, une opacité du cristallin/de la cataracte a été détectée chez des chiens (voir rubriques 4.8 et 5.3). Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a été établie entre les changements du cristallin/la cataracte observés dans les études sur l'homme et l'utilisation de la cariprazine. Néanmoins, les patients qui développeraient des symptômes potentiellement liés à la cataracte doivent passer un examen ophtalmologique et leur état doit être réévalué pour savoir s'ils peuvent continuer le traitement.

### Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Un ensemble de symptômes potentiellement mortels, appelé SMN, a été décrit, en association aux traitements antipsychotiques. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (irrégularité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes cliniques de SMN, la cariprazine doit être arrêtée immédiatement.

### Crises d'épilepsie et convulsions

La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres situations cliniques susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.

### Patients âgés atteints de démence

La cariprazine n'a pas été étudiée chez les patients âgés atteints de démence et il n'est pas recommandé de traiter les patients âgés atteints de démence en raison du risque accru de mortalité globale.

### Risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Une augmentation d'un facteur trois environ du risque d'AVC a été observée dans des études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, réalisées avec certains antipsychotiques atypiques chez les patients atteints de démence. Le mécanisme d'une telle augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC.

### Effets cardiovasculaires

#### *Variations de la pression artérielle*

La cariprazine peut provoquer une hypotension orthostatique ainsi qu'une hypertension (voir rubrique 4.8). La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie

cardiovasculaire connue prédisposant aux variations de la pression artérielle. La pression artérielle doit être surveillée.

#### *Modifications de l'électrocardiogramme (ECG)*

Un allongement de l'intervalle QT peut se produire chez les patients traités par des antipsychotiques. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé avec la cariprazine comparée au placebo lors d'une étude clinique conçue pour évaluer l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1). Dans les études cliniques, seuls quelques allongements non graves de l'intervalle QT ont été signalés avec la cariprazine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou chez les patients ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 5.1).

#### *Thrombo-embolique veineuse (TEV)*

Des cas de TEV ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous facteurs de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par cariprazine et des mesures préventives doivent être mises en œuvre..

#### Hyperglycémie et diabète

La glycémie doit être surveillée chez les patients commençant un traitement par des antipsychotiques atypiques et présentant un diagnostic établi de diabète ou des facteurs de risque de diabète (par ex. obésité, antécédents familiaux de diabète). Lors des études cliniques, des effets indésirables associés au glucose ont été rapportés avec la cariprazine (voir rubrique 5.1).

#### Prise de poids

Une prise de poids importante a été observée avec l'utilisation de cariprazine. Le poids des patients doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.8).

#### Excipients

Reagila gélules de 3 mg, 4,5 mg et 6 mg, contient du rouge allura AC (E 129) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets potentiels des autres médicaments sur la cariprazine

Le métabolisme de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR), est médié principalement par le CYP3A4, avec une contribution minime du CYP2D6.

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a multiplié par deux l'exposition plasmatique à la cariprazine totale (somme de la cariprazine et de ses métabolites actifs) lors d'une administration concomitante à court terme (4 jours), qu'il s'agisse des fractions non liées seulement ou non liées + liées.

En raison de la demi-vie longue des fractions actives de la cariprazine, on peut s'attendre à une augmentation additionnelle de l'exposition plasmatique à la cariprazine totale lors d'une administration concomitante d'une durée plus longue. Par conséquent, l'administration concomitante de cariprazine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par ex. bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée.

#### *Inducteurs du CYP3A4*

L'administration concomitante de cariprazine et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution significative de l'exposition à la cariprazine totale, par conséquent l'administration concomitante de cariprazine et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### *Inhibiteurs du CYP2D6*

La voie du CYP2D6 joue un rôle mineur dans le métabolisme de la cariprazine, la voie métabolique principale passe par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2D6 aient un effet clinique pertinent sur le métabolisme de la cariprazine.

#### Effet de la cariprazine sur le métabolisme d'autres médicaments

##### *Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)*

La cariprazine est un inhibiteur de la P-gp *in vitro* à sa concentration intestinale maximale théorique. Les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas entièrement élucidées, cependant l'utilisation de substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite, tels que le dabigatran et la digoxine, pourrait nécessiter une surveillance supplémentaire et un ajustement de la posologie.

##### *Contraceptifs hormonaux*

Dans une étude d'interaction médicamenteuse, 28 jours de traitement par la cariprazine à 6 mg par jour n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel).

#### Interactions pharmacodynamiques

Étant donné que la cariprazine agit principalement sur le système nerveux central, Reagila doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments d'action centrale ou avec de l'alcool.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent éviter d'être enceinte pendant leur traitement par Reagila. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la dernière dose de Reagila.

#### Grossesse

Pas ou peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la cariprazine chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des malformations congénitales chez le rat (voir rubrique 5.3).

Reagila n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. La contraception doit être poursuivie pendant au moins 10 semaines après l'arrêt du traitement par cariprazine, en raison de l'élimination lente des fractions actives.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la cariprazine) pendant le troisième trimestre de grossesse sont exposés à un risque d'effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont l'intensité et la durée après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. Ces complications variaient en intensité ; alors que dans certains cas les symptômes étaient spontanément résolutifs, dans d'autres cas, les nouveau-nés ont nécessité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée. Les nouveau-nés doivent donc être surveillés attentivement.

## Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la cariprazine ou ses principaux métabolites actifs dans le lait maternel. Chez la rate, la cariprazine et ses métabolites sont excrétés dans le lait lors de la lactation (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par cariprazine.

## Fertilité

L'effet de la cariprazine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Dans les études réalisées chez le rat, des indices plus faibles de fertilité et de conception ont été observés chez les femelles. (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La cariprazine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines dangereuses, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par Reagila n'altère pas leurs capacités.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée.

#### Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel dans le Tableau 1.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie**

<b>Système Organe Classe MedDRA</b>	<b>Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; <math>1/1\ 000</math>)</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie Éosinophilie	Neutropénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>				Hypersensibilit é	
<b>Affections endocriniennes</b>			TSH (thyroésti- muline) sanguine diminuée	Hypothyroïdie	

<b>Système Organe Classe MedDRA</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Dyslipidémie Prise de poids Perte de l'appétit Augmentation de l'appétit	Natrémie anormale Diabète Élévation de la glycémie		
<b>Affections psychiatriques</b>		Troubles du sommeil <sup>1</sup> Anxiété	Comportement suicidaire Délire Dépression Baisse de la libido Augmentation de la libido Dysfonction érectile		
<b>Affections du système nerveux</b>	Akathisie <sup>2</sup> Parkinsonisme <sup>3</sup>	Sédation Sensation vertigineuse Dystonie <sup>4</sup> Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux <sup>5</sup>	Dyskinésie tardive Dyskinésie <sup>6</sup> Dysesthésie Léthargie	Crises d'épilepsie/ Convulsions Amnésie Aphasie	Syndrome malin des neuroleptiques
<b>Affections oculaires</b>		Vision trouble	Élévation de la pression intraoculaire Troubles de l'accommodation Baisse de l'acuité visuelle Irritation oculaire	Cataracte Photophobie	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Vertige		
<b>Affections cardiaques</b>		Tachyarythmie	Troubles de la conduction cardiaque Bradyarythmie Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme Onde T anormale sur l'électrocardiogramme		
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension	Hypotension		

<b>Système Organe Classe MedDRA</b>	<b>Très fréquent (≥ 1/10)</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Hoquet		
<b>Affections gastro- intestinales</b>		Vomissements Nausées Constipation	Reflux gastro- œsophagien	Dysphagie	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Élévation des enzymes hépatiques	Élévation de la bilirubinémie		Hépatite toxique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Prurit Rash		
<b>Affections musculo- squelettiques et systémiques</b>		Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase		Rhabdomyolys e	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Dysurie Pollakiurie		
<b>Affections au cours de la grossesse, post- natales et périnatales</b>					Syndrome de sevrage médicamenteu x du nouveau- né (voir rubrique 4.6)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administratio n</b>		Fatigue	Soif		

<sup>1</sup>Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin.

<sup>2</sup>Akathisie : akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences.

<sup>3</sup>Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme.

<sup>4</sup>Dystonie : blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus.

<sup>5</sup>Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue.

<sup>6</sup>Dyskinésie : choréoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue.

### Description de certains effets indésirables

#### *Opacité du cristallin /Cataracte*

Le développement d'une cataracte a été observé lors d'études non cliniques portant sur la cariprazine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la formation d'une cataracte a été étroitement surveillée, par des examens à la lampe à fente, lors des études cliniques et les patients présentant des cataractes ont été exclus. Pendant le programme de développement clinique de la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie, de rares cas de cataracte ont été rapportés, caractérisés par des opacités du cristallin mineures sans altération de la vision (13/3 192 ; 0,4 %). Certains de ces patients avaient des facteurs de confusion. L'effet indésirable oculaire le plus fréquemment signalé était une vision floue (placebo :

1/683 ; 0,1 %, cariprazine : 22/2 048 ; 1,1 %).

#### *Symptômes extrapyramidaux*

Dans les études à court terme, des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 27 %, 11,5 %, 30,7 % et 15,1 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. L'akathisie a été rapportée chez 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % et 9,9 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. Des cas de parkinsonisme ont été observés chez 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % et 5,3 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. La dystonie a été rapportée chez 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % et 0,7 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement.

Dans la partie contrôlée contre placebo de l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, l'incidence des symptômes extrapyramidaux EPS était de 13,7 % dans le groupe cariprazine contre 3,0 % dans le groupe placebo. L'akathisie a été rapportée chez 3,9 % des patients traités par cariprazine, contre 2,0 % dans le groupe placebo. Le parkinsonisme a été observé chez 7,8 % et 1,0 % des patients dans les groupes cariprazine et placebo, respectivement.

Dans l'étude sur les symptômes négatifs, l'incidence des symptômes extrapyramidaux rapportée était de 14,3 % dans le groupe cariprazine et de 11,7 % chez les patients traités par rispéridone. L'akathisie a été rapportée chez 10,0 % des patients traités par cariprazine, et chez 5,2 % des patients dans le groupe rispéridone. Le parkinsonisme a été observé chez 5,2 % et 7,4 % chez les patients traités par cariprazine et rispéridone, respectivement. La plupart des cas de étaient d'intensité légère à modérée et ont pu être pris en charge avec des médicaments adéquats classiques pour les symptômes extrapyramidaux. Le taux d'arrêt du traitement dû aux effets indésirables associés aux symptômes extrapyramidaux était faible.

#### *Thrombo-embolique veineuse (TEV)*

Des cas de TEV, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec les antipsychotiques ; leur fréquence est indéterminée.

#### *Élévation des transaminases hépatiques*

L'élévation des transaminases hépatiques (Alanine Aminotransférase [ALAT], Aspartate Aminotransférase [ASAT]) est fréquemment observée avec les traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques sur la cariprazine, l'incidence des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT était de 2,2% avec cariprazine, 1,6 % avec rispéridone et 0,4 % avec placebo. Aucun patient sous cariprazine ne présentait de lésion hépatique.

#### *Prise de poids*

Dans les études à court terme, des prises de poids moyennes légèrement supérieures ont été observées dans le groupe cariprazine par rapport au groupe placebo, d'1 kg et de 0,3 kg, respectivement. Dans l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative de la variation du poids entre l'inclusion et la fin du traitement (1,1 kg pour cariprazine et 0,9 kg pour le placebo). Dans la phase en ouvert de l'étude pendant le traitement par cariprazine de 20 semaines, 9,0 % des patients ont présenté une prise de poids potentiellement cliniquement significative (PCS) (définie comme étant une prise de poids  $\geq 7$  %) alors que pendant la phase en double aveugle, 9,8 % des patients ayant continué le traitement par cariprazine présentaient une prise de poids PCS, contre 7,1 % des patients randomisés dans le groupe placebo après le traitement par cariprazine en ouvert de 20 semaines. Dans l'étude sur les symptômes négatifs, la variation moyenne du poids était de -0,3 kg pour cariprazine et de +0,6 kg pour rispéridone et une prise de poids PCS était observée chez 6 % des patients dans le groupe cariprazine contre 7,4 % dans le groupe rispéridone.

#### *Allongement de l'intervalle QT*

Avec la cariprazine, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été détecté par rapport au placebo dans une étude clinique visant à évaluer l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1). Dans d'autres études cliniques, seuls quelques allongements de l'intervalle QT non graves ont été rapportés avec la cariprazine. Pendant la période de traitement en ouvert à long terme, 3 patients (0,4 %) présentaient une valeur QTcB > 500 msec, dont un présentait également une valeur QTcF > 500 msec. Une

augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 7 patients (1 %) pour QTcB et chez 2 patients (0,3 %) pour QTcF. Dans l'étude à long terme de maintien de l'effet, pendant la phase en ouvert, une augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 12 patients (1,6 %) pour QTcB et chez 4 patients (0,5 %) pour QTcF. Pendant la période de traitement en double aveugle, des augmentations de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion pour QTcB ont été observées chez 3 patients sous cariprazine (3,1 %) et chez 2 patients sous placebo (2 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Un cas de surdosage aigu accidentel (48 mg/jour) a été rapporté chez un patient. Ce patient a présenté une hypotension orthostatique et une sédation. Le patient s'est entièrement rétabli le jour même.

#### Prise en charge du surdosage

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, incluant le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. Une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre une surveillance électrocardiographique en continu afin de déceler toute arythmie éventuelle. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré. Dans la mesure où la cariprazine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une hémodialyse s'avère utile dans la prise en charge du surdosage. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à son rétablissement.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la cariprazine.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques, Code ATC : N05AX15

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la cariprazine n'est pas totalement connu. Cependant, l'effet thérapeutique de la cariprazine pourrait être dû à l'association de son activité agoniste partielle au niveau des récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> (valeurs de Ki de 0,085 à 0,3 nM contre 0,49 à 0,71 nM, respectivement) et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> (valeurs de Ki de 1,4 à 2,6 nM) et de son activité antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2A</sub> et des récepteurs de l'histamine H<sub>1</sub> (valeurs de Ki de 0,58 à 1,1 nM, de 18,8 nM et de 23,3 nM, respectivement). La cariprazine possède une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> et les récepteurs adrénergiques  $\alpha$ 1 (valeurs de Ki de 134 nM et 155 nM, respectivement). La cariprazine ne possède pas d'affinité quantifiable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (CI<sub>50</sub> > 1 000 nM). Les deux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine et la didesméthyle cariprazine possèdent un profil de liaison aux récepteurs et d'activité fonctionnelle *in vitro* comparable à celui de la substance active mère.

#### Effets pharmacodynamiques

Des études non cliniques *in vivo* ont mis en évidence un taux d'occupation des récepteurs D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> par la cariprazine du même ordre de grandeur, aux doses efficaces pharmacologiquement. Une occupation dose-dépendante des récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> du cerveau (avec occupation préférentielle dans les régions de plus forte expression des récepteurs D<sub>3</sub>) a été observée chez les patients atteints de schizophrénie dans la fourchette des doses thérapeutiques de la cariprazine pendant 15 jours.

Les effets de la cariprazine sur l'intervalle QT ont été évalués chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Des évaluations électrocardiographiques ont été obtenues par Holter chez 129 patients sur une durée de 12 heures à l'inclusion et à l'état d'équilibre. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été mis en évidence après l'administration de doses supratherapeutiques (9 mg/jour ou 18 mg/jour). Aucun patient traité par cariprazine n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc  $\geq 60$  ms par rapport à l'inclusion et aucun patient n'a présenté d'intervalle QTc  $\geq 500$  ms au cours de l'étude.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Efficacité lors d'une utilisation à court terme*

L'efficacité de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie aiguë a été étudiée lors de trois études multicentriques, multinationales, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, de 6 semaines ayant inclus 1 754 patients, âgés de 18 à 60 ans. Le critère d'évaluation principal était la variation entre l'inclusion et la semaine 6 du score total de l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs (PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*) et le critère d'évaluation secondaire était la variation entre l'inclusion et la semaine 6 du score de l'échelle d'impression clinique globale de la sévérité (CGI-S, *Clinical Global Impressions-Severely*), dans toutes les études dans la schizophrénie aiguë. Dans une étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes de 1,5 mg, 3,0 mg et 4,5 mg de cariprazine et 4,0 mg de rispéridone pour tester la sensibilité, toutes les doses de cariprazine et du contrôle actif ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo. Dans une autre étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes de 6,0 mg de cariprazine et 10 mg d'aripiprazole pour tester la sensibilité, les doses de cariprazine doses et du contrôle actif ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo. Dans une troisième étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes /variables de 3,0-6,0 mg et 6,0-9,0 mg de cariprazine, les deux groupes de dose de cariprazine ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo.

Les résultats du principal critère d'évaluation sont résumés dans le Tableau 2 ci-dessous. Les résultats du critère d'évaluation secondaire (CGI) et les critères d'évaluation supplémentaires soutiennent le critère principal d'évaluation.

**Tableau 2. Changement entre l'inclusion et la Semaine 6 au niveau du score total PANSS dans les études sur les exacerbations aiguës de la schizophrénie—Population ITT**

	<i>Référence Moyenne <math>\pm</math> ET</i>	<i>Changement Moyenne des MC (SE)</i>	<i>Différence de traitement par rapport au placebo (IC à 95 %)</i>	<i>Valeur P</i>
<b>PANSS total (MMMR)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n = 711)</b>				
Placebo	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazine 1,5 mg/jour	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	<b>0,0017</b>
Cariprazine 3 mg/jour	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	<b>0,0013</b>
Cariprazine 4,5 mg/jour	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<b>&lt; 0,0001</b>
Rispéridone 4 mg/jour	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>				
Placebo	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazine 3 mg/jour	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	<b>0,0044</b>

Cariprazine 6 mg/jour	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazole 10 mg/jour	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
<b>RGH-MD-05 (n = 439)</b>				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazine 3 à 6 mg/jour	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	<b>0,0029</b>
Cariprazine 6 à 9 mg/jour	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs.

\*par rapport au placebo

#### *Efficacité lors d'une utilisation à long terme*

L'efficacité de la cariprazine à maintenir l'effet antipsychotique a été évaluée lors d'une étude clinique à long terme, randomisée. Au total, sept cent cinquante et un (751) patients présentant des symptômes aigus de schizophrénie ont reçu de la cariprazine à raison de 3 à 9 mg/jour pendant 20 semaines, dont 337 ont reçu de la cariprazine à une dose de 3 ou 6 mg/jour. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés pour recevoir des doses fixes de 3 ou 6 mg de cariprazine (n = 51) ou le placebo (n = 51) en double insu pendant une durée pouvant atteindre 72 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'étude était le délai avant rechute. À la fin de l'étude, 49,0 % des patients ayant reçu le placebo contre 21,6 % des patients traités par cariprazine avaient présenté des symptômes de rechute. Le délai avant rechute (92 jours contre 326 jours sur la base du 25<sup>e</sup> percentile) était donc significativement plus long dans le groupe cariprazine que dans le groupe placebo (p = 0,009).

#### *Efficacité sur les symptômes négatifs prédominants de schizophrénie*

L'efficacité de la cariprazine dans le traitement des symptômes négatifs prédominants de schizophrénie a été évaluée dans une étude clinique multicentrique de 26 semaines, en double insu, et contrôlée contre comparateur actif. La cariprazine (fourchette de doses de 3 à 6 mg, dose cible de 4,5 mg) ont été comparées à celles de la rispéridone (fourchette de doses de 3 à 6 mg, dose cible de 4 mg) chez des patients présentant des symptômes négatifs prédominants de persistants schizophrénie (n = 461). Quatre-vingt-six pour cent (86 %) des patients étaient âgés de moins de 55 ans, 54 % étaient des hommes.

Les symptômes négatifs prédominants persistants étaient définis comme étant des symptômes d'une durée d'au moins 6 mois avec un degré élevé de symptômes négatifs et un faible degré de symptômes positifs [(score de la dimension des symptômes négatifs de l'échelle PANSS ≥ 24, score ≥ 4 pour au moins deux des trois items de l'échelle PANSS (N1 : émoussement affectif, N4 : repli social passif/apathique et N6 : absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation) et un score de la dimension des symptômes positifs de l'échelle PANSS ≤ 19]. Les patients présentant des symptômes négatifs secondaires, tels que des symptômes dépressifs modérés à sévères et des symptômes de parkinsonisme cliniquement pertinents (symptômes extrapyramidaux) ont été exclus.

Les groupes de patients traités par cariprazine et par rispéridone ont montré une amélioration statistiquement significative pour la variation par rapport à l'inclusion du critère principal d'efficacité, le score de la dimension des symptômes négatifs de l'échelle PANSS-FSNS (p < 0,001). Toutefois, une différence statistiquement significative (p = 0,002) en faveur de la cariprazine a été observée à partir de la semaine 14 (Tableau 3). Les groupes de patients traités par cariprazine et par rispéridone ont montré une amélioration statistiquement significative pour la variation par rapport à l'inclusion du critère secondaire d'efficacité, le score total de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP, *Personal and Social Performance*) (p < 0,001). Toutefois, une différence statistiquement significative (p < 0,001) en faveur de la cariprazine a été observée à partir de la semaine 10 (Tableau 3). Des différences au niveau du score CGI-S (p = 0,005) et CGI-I (p < 0,001), ainsi que des taux de réponse PANSS-FSNS (amélioration de ≥ 30% de PANSS FSNS à la Semaine 26 ; p = 0,003) soutenaient les résultats des critères principaux et secondaires de l'efficacité.

**Tableau 3 Synthèse des résultats de l'étude RGH-188-005**

Paramètre d'efficacité	Cariprazine Moyenne des moindres carrés	Risperidone Moyenne des moindres carrés	Différence estimée entre les traitements	IC à 95 %	Valeur p
PANSS-FSNS à l'inclusion	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS à la semaine 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS, variation de l'inclusion à la semaine 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4 ; -0,5	0,002
Score total PSP à l'inclusion	48,8	48,2	-	-	-
Score total PSP à la semaine 26	64,0	59,7	-	-	-
Score total PSP, variation de l'inclusion à la semaine 26	14,3	9,7	4,6	2,7 ; 6,6	< 0,001

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la cariprazine dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de la schizophrénie. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La cariprazine possède deux métabolites pharmacologiquement actifs ayant des activités similaires à la cariprazine, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR). L'exposition à la cariprazine totale (somme de la cariprazine DCAR et DDCAR) avoisine les 50 % de l'exposition à l'état d'équilibre en une semaine environ d'administration quotidienne tandis qu'elle atteint les 90 % en 3 semaines. À l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite DDCAR est environ deux à trois fois plus élevée que celle de la cariprazine tandis que l'exposition au métabolite DCAR correspond à environ 30 % de l'exposition à la cariprazine.

### Absorption

La biodisponibilité absolue de la cariprazine n'est pas connue. La cariprazine est bien absorbée après administration orale. Après l'administration de doses répétées, les concentrations plasmatiques maximales de la cariprazine et des principaux métabolites actifs sont obtenues généralement 3 à 8 heures après la prise.

L'administration d'une dose unique de 1,5 mg de cariprazine avec un repas riche en graisses (900 à 1 000 calories) n'a pas modifié significativement la  $C_{max}$  ou l'ASC de la cariprazine ( $ASC_{0-\infty}$  augmentée de 12 %,  $C_{max}$  diminuée de < 5 % en présence de nourriture par rapport aux conditions de jeûne). L'effet de la nourriture sur l'exposition aux métabolites DCAR et DDCAR a également été minime.

La cariprazine peut être administrée avec ou sans nourriture.

### Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent (V/F) était de 916 litres pour la cariprazine, de 475 litres pour le métabolite DCAR et de 1 568 litres pour le métabolite DDCAR, ce qui indique une distribution considérable de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs. La cariprazine et ses principaux métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (96 à 97 % pour CAR, 94 % à 97 % pour DCAR et 92 % à 97 % pour DDCAR).

## Biotransformation

Le métabolisme de la cariprazine implique une déméthylation (DCAR et DDCAR), une hydroxylation (hydroxy-cariprazine, HCAR) et l'association d'une déméthylation et d'une hydroxylation (hydroxy-desméthyle cariprazine, HDCAR et hydroxy-didesméthyle cariprazine, HDDCAR). Les métabolites HCAR, HDCAR et HDDCAR sont ensuite transformés en leur sulfoconjugués et glucuroconjugués correspondants. Un autre métabolite, l'acide desdichlorophényle pipérazine cariprazine (DDCPPCAR) est obtenu par désalkylation de la cariprazine suivie d'une oxydation.

La cariprazine est métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 en DCAR et HCAR. Le métabolite DCAR est ensuite métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 en DDCAR et HDCAR. Le métabolite DDCAR est ensuite métabolisé en HDDCAR par le CYP3A4.

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs ne sont pas des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 (OATP1B1 et OATP1B3) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Ceci suggère qu'une interaction entre la cariprazine et les inhibiteurs de la P-gp, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP est peu probable.

## Élimination

L'élimination de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs se fait essentiellement par métabolisme hépatique. Après l'administration de 12,5 mg/jour de cariprazine à des patients atteints de schizophrénie, 20,8 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de cariprazine et de ses métabolites.

La cariprazine sous forme inchangée est excrétée à hauteur de 1,2 % de la dose dans l'urine et de 3,7 % de la dose dans les fèces.

La demi-vie terminale moyenne (1 à 3 jours pour la cariprazine et le métabolite DCAR et 13 à 19 jours pour le métabolite DDCAR) ne permet pas de prédire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre ou le déclin de la concentration plasmatique après l'arrêt du traitement. Pour la prise en charge des patients traités par cariprazine, la demi-vie effective est plus pertinente que la demi-vie terminale. La demi-vie effective (fonctionnelle) est de 2 jours environ pour la cariprazine et le métabolite DCAR, de 8 jours pour le métabolite DDCAR et d'environ une semaine pour la cariprazine totale. La concentration plasmatique de la cariprazine totale décline progressivement après une interruption ou l'arrêt du traitement. La concentration plasmatique de la cariprazine totale diminue de 50 % en une semaine environ et la diminution de plus de 90 % de la concentration de la cariprazine totale survient en trois semaines environ.

## Linéarité

Après des administrations répétées, l'exposition plasmatique à la cariprazine et à ses deux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR), augmente proportionnellement dans la fourchette de doses thérapeutiques comprise entre 1,5 et 6 mg.

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Une modélisation pharmacocinétique de population a été effectuée à l'aide des données provenant de patients inclus dans le programme clinique de la cariprazine dans la schizophrénie, avec différents degrés de fonction rénale, incluant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine (Clcr)  $\geq 90$  ml/min), ainsi qu'une insuffisance rénale légère (Clcr comprise entre 60 et 89 ml/min) et modérée (Clcr comprise entre 30 et 59 ml/min). Aucun lien significatif n'a été observé entre la clairance plasmatique de la cariprazine et la clairance de la créatinine.

La cariprazine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Une étude en deux parties (dose unique de 1 mg de cariprazine [partie A] et dose quotidienne de 0,5 mg de cariprazine pendant 14 jours [partie B]) a été menée chez des patients présentant des atteintes hépatiques à différents stades (score de Child-Pugh de classes A et B). Comparée à celle observée chez les sujets sains, l'exposition à la cariprazine ( $C_{max}$  et ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée pouvait être jusqu'à 25 % plus élevée environ, tandis que l'exposition aux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine et la didesméthyle cariprazine, pouvait être jusqu'à 45 % plus faible environ après une dose unique de 1 mg de cariprazine ou 0,5 mg de cariprazine pendant 14 jours.

L'exposition à la fraction active totale (CAR+DCAR+DDCAR) (ASC et  $C_{max}$ ) a diminué de 21-22 % et de 13-15 % chez les insuffisants hépatiques (IH) légers ou modérés, respectivement, par rapport aux sujets sains si les concentrations non-liées + liées étaient prises en compte ; tandis que pour la fraction non liée totale, une diminution de 12-13 % et une augmentation de 20-25 % ont été calculées chez les patients IH légers et modérés, respectivement, après plusieurs administrations de cariprazine.

La cariprazine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de classe C) (voir rubrique 4.2).

#### *Âge, sexe et origine ethnique*

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques (ASC et  $C_{max}$  de la somme de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs) en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a été observée. Cette analyse comprenait 2 844 patients d'origines ethniques différentes, dont 536 patients âgés entre 50 et 65 ans. Parmi les 2 844 patients, 933 étaient des femmes (voir rubrique 4.2). Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### *Fumeurs*

La cariprazine n'étant pas un substrat du CYP1A2, le tabagisme ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la cariprazine.

#### Effets potentiels de la cariprazine sur d'autres médicaments

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs n'ont pas eu d'effet inducteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 et n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 *in vitro*. La cariprazine et ses principaux métabolites actifs n'ont pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, la protéine BCRP, le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et les transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3) *in vitro*. DCAR et DDCAR n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur le transporteur P-gp, bien que la cariprazine soit un inhibiteur de la P-gp, dans l'intestin (voir rubrique 4.5).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La cariprazine a provoqué une cataracte bilatérale et des altérations rétinienne secondaires (décollement de la rétine et dégénérescence kystique) chez le chien. L'exposition (ASC de la cariprazine totale) à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité oculaire est 4,2 fois plus élevée que l'exposition clinique ASC à la dose maximale recommandée (DMR) de 6 mg/jour chez l'homme. Une incidence accrue des dégénérescences/atrophies rétinienne a été observée chez des rats albinos lors d'une étude de deux ans à des expositions cliniquement pertinentes.

Une phospholipidose a été observée dans les poumons de rats, chiens et souris (avec ou sans inflammation) et dans le cortex surrénalien des chiens à des expositions cliniquement pertinentes. Une inflammation a été observée dans les poumons de chiens ayant reçu pendant un an une DSENO à des

expositions ASC de 2,7 fois (mâles) et 1,7 fois (femelles) l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune inflammation n'a été observée à l'issue d'une période de 2 mois sans médicament après une exposition de 4,2 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme; cependant, l'inflammation demeurait présente aux doses plus fortes.

Une hypertrophie du cortex surrénalien a été observée à 4,1 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme, chez des rats (femelles uniquement) et à des concentrations plasmatiques de cariprazine totale cliniquement pertinentes chez des souris. Chez le chien, une hypertrophie/ hyperplasie et une vacuolisation/vésiculation réversibles du cortex surrénalien ont été observées à une DSENO de 4,2 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Chez les rates, des indices de fertilité et de conception plus faibles ont été observés à des expositions cliniquement pertinentes, rapportée à une dose en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé des expositions allant jusqu'à 4,3 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

L'administration de cariprazine à des rates pendant l'organogenèse a provoqué des malformations, une survie plus courte des petits et des retards de développement à des expositions au médicament inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 6 mg/jour chez l'homme. Chez la lapines, la cariprazine a entraîné des toxicités maternelles, mais aucune toxicité fœtale, à des expositions de 5,8 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

L'administration de cariprazine à des rates gravides pendant l'organogenèse, pendant toute la durée de la gestation et pendant la lactation à des expositions cliniquement pertinentes a entraîné une diminution de la survie postnatale, du poids à la naissance et du poids de la première génération de petits après le sevrage. En outre, des corps pâles et froids et des retards de développement (papilles rénales non développées/sous-développées et diminution du réflexe de sursaut au bruit chez les mâles) ont été observés en l'absence de toxicité maternelle. Les performances de reproduction de la première génération de petits n'ont pas été altérées; cependant, les petits de la deuxième génération présentaient également des signes cliniques et une diminution du poids comparables.

La cariprazine et ses métabolites ont été excrétés dans le lait des rates durant la lactation.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Amidon (de maïs) pré-gélatinisé  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe des gélules (gélule de 1,5 mg)

Dioxyde de titane (E 171)  
Gélatine

#### Enveloppe des gélules (gélule de 3 mg)

Rouge allura AC (E 129)  
Bleu brillant FCF (E 133)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Gélatine

#### Enveloppe des gélules (gélule de 4,5 mg)

Rouge allura AC (E 129)  
Bleu brillant FCF (E 133)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Gélatine

#### Enveloppe des gélules (gélule de 6 mg)

Bleu brillant FCF (E 133)  
Rouge allura AC (E 129)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Gélatine

#### Encre d'impression (noire : gélules de 1,5 mg, 3 mg et 6 mg)

Gomme-laque  
Oxyde de fer noir (E 172)  
Propylène-glycol  
Hydroxyde de potassium

#### Encre d'impression (blanche : gélules de 4,5 mg)

Gomme-laque  
Dioxyde de titane (E 171)  
Propylène-glycol  
Siméticone

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.  
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PVC/PE/PVDC dur transparent thermosoudée avec un film protecteur en aluminium dur, conditionnée dans une boîte en carton plié.

#### Reagila 1,5 mg et Reagila 3 mg gélules

Boîtes contenant 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ou 98 gélules

#### Reagila 4,5 mg et Reagila 6 mg gélules

Boîtes contenant 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 84, 90 ou 98 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1209/001-042

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 13 juillet 2017  
Date du dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

carton plié

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 1,5 mg gélules  
cariprazine

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg de cariprazine.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

7 gélules  
14 gélules  
21 gélules  
28 gélules  
30 gélules  
49 gélules  
56 gélules  
60 gélules  
84 gélules  
90 gélules  
98 gélules

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Code QR à inclure  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

reagila 1,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**film pour plaquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reagila 1,5 mg gélules  
cariprazine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gedeon Richter Plc.

**3 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5 AUTRE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

carton plié

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 3 mg gélules  
cariprazine

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 3 mg de cariprazine.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du rouge allura AC (E 129). Voir la notice pour des informations supplémentaires.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

7 gélules  
14 gélules  
21 gélules  
28 gélules  
30 gélules  
49 gélules  
56 gélules  
60 gélules  
84 gélules  
90 gélules  
98 gélules

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Code QR à inclure  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

reagila 3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**film pour plaquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reagila 3 mg gélules  
cariprazine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gedeon Richter Plc.

**3 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5 AUTRE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

carton plié

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 4,5 mg gélules  
cariprazine

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 4,5 mg de cariprazine.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du rouge allura AC (E 129). Voir la notice pour des informations supplémentaires.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

7 gélules  
21 gélules  
28 gélules  
30 gélules  
49 gélules  
56 gélules  
60 gélules  
84 gélules  
90 gélules  
98 gélules

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Code QR à inclure  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

reagila 4,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDES**

**film pour plaquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reagila 4,5 mg gélules  
cariprazine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gedeon Richter Plc.

**3 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5 AUTRE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

carton plié

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 6 mg gélules  
cariprazine

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 6 mg de cariprazine.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du rouge allura AC (E 129). Voir la notice pour des informations supplémentaires.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

7 gélules  
21 gélules  
28 gélules  
30 gélules  
49 gélules  
56 gélules  
60 gélules  
84 gélules  
90 gélules  
98 gélules

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Code QR à inclure  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

reagila 6 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDES**

**film pour plaquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Reagila 6 mg gélules  
cariprazine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gedeon Richter Plc.

**3 DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5 AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Reagila 1,5 mg gélules**  
**Reagila 3 mg gélules**  
**Reagila 4,5 mg gélules**  
**Reagila 6 mg gélules**  
cariprazine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Reagila et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Reagila
3. Comment prendre Reagila
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Reagila
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

### **1. Qu'est-ce que Reagila et dans quels cas est-il utilisé ?**

Reagila contient la substance active la cariprazine qui appartient à une famille de médicaments appelés antipsychotiques. Il est utilisé dans le traitement des adultes atteints de schizophrénie.

La schizophrénie est une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas (hallucinations), d'avoir des suspicions inhabituelles, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses, tendues, être dans l'incapacité de commencer ou de se tenir à ce qu'elles avaient prévu de faire, être incapable de parler, montrer une absence de réponse émotionnelle à une situation qui déclencherait, normalement, des émotions chez d'autres.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Reagila ?**

#### **Ne prenez jamais Reagila**

- si vous êtes allergique à la cariprazine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous prenez des médicaments utilisés pour soigner :
  - l'hépatite due au virus de l'hépatite C (médicaments contenant du bocéprévir et du télaprévir) ;
  - les infections bactériennes (médicaments contenant de la clarithromycine, de la télithromycine, de l'érythromycine et de la nafcilline) ;
  - la tuberculose (médicaments contenant de la rifampicine) ;
  - l'infection au VIH (médicaments contenant du cobicistat, de l'indinavir, du nelfinavir, du ritonavir, du saquinavir, de l'éfavirenz et de l'étravirine) ;
  - les mycoses (médicaments contenant de l'itraconazole, du posaconazole, du voriconazole et du fluconazole) ;
  - le syndrome de Cushing, dans lequel l'organisme produit trop de cortisol (médicaments

- contenant du kétoconazole) ;
- la dépression (produits phytopharmaceutiques contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*] et médicaments contenant du néfazodone) ;
- l'épilepsie et les crises convulsives (médicaments contenant de la carbamazépine, du phénobarbital et de la phénytoïne) ;
- les maladies du cœur (médicaments contenant du diltiazem et du vérapamil) ;
- la somnolence (médicaments contenant du modafinil) ;
- l'hypertension artérielle dans les poumons (médicaments contenant du bosentan).

### **Avertissements et précautions**

Informez immédiatement votre médecin :

- si vous avez des idées ou des envies de vous faire du mal ou de vous suicider. Les idées et comportements suicidaires sont plus probables en début de traitement ;
- si vous présentez à la fois de la fièvre, des sueurs, une respiration plus rapide, une raideur musculaire et une somnolence ou un endormissement (peuvent être des signes de syndrome malin des neuroleptiques).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Reagila ou pendant le traitement :

- si vous avez déjà présenté ou si vous commencez à présenter des impatiences et l'incapacité à rester immobile. Ces symptômes peuvent apparaître de manière précoce pendant le traitement par Reagila. Dans ce cas, avertissez votre médecin ;
- si vous avez déjà présenté ou si vous commencez à présenter des mouvements involontaires anormaux, le plus souvent de la langue ou du visage. Dans ce cas, avertissez votre médecin ;
- si vous avez des troubles de la vue. Votre médecin vous conseillera de consulter un ophtalmologue ;
- si vous ou quelqu'un de votre famille a des antécédents de battements de cœur irréguliers (notamment ce que l'on appelle un allongement de l'intervalle Qt que l'on détecte à l'ECG) et informez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments car ceux-ci pourraient provoquer ou aggraver cette modification de l'ECG ;
- en cas de tension artérielle élevée ou basse, de maladie cardiovasculaire. Votre médecin devra contrôler votre tension artérielle régulièrement ;
- en cas de sensation vertigineuse lorsque vous vous levez, en raison d'une baisse de la tension artérielle, susceptible de provoquer une perte de connaissance ;
- en cas d'antécédents de caillots sanguins ou si un membre de votre famille a des antécédents de caillots sanguins, car les médicaments utilisés pour la schizophrénie ont été associés à la formation de caillots sanguins ;
- si vous avez un antécédent d'AVC (accident vasculaire cérébral), notamment chez les personnes âgées ou vous savez que vous avez d'autres facteurs de risque d'AVC. Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'AVC ;
- en cas de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales), en particulier chez les personnes âgées ;
- si vous êtes atteint(e) de la maladie de Parkinson ;
- si vous avez du diabète ou des facteurs de risque de diabète (tel qu'une obésité ou si un membre de votre famille est diabétique). Votre médecin contrôlera régulièrement votre glycémie car elle peut augmenter avec Reagila. Les signes d'un taux de sucre dans le sang élevé sont soit excessive, envie fréquente d'uriner, augmentation de l'appétit et sensation de faiblesse ;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.

### Prise de poids

Reagila peut entraîner une prise de poids importante qui peut avoir un impact sur votre santé. Par conséquent, votre médecin contrôlera régulièrement votre poids.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données chez ces patients.

### **Autres médicaments et Reagila**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous ne pouvez pas prendre certains médicaments pendant votre traitement par Reagila (voir rubrique « Ne prenez jamais Reagila »)

La prise de Reagila avec certains médicaments peut nécessiter une modification de la dose de Reagila ou de l'autre médicament. Il s'agit des médicaments utilisés pour soigner les maladies du cœur contenant de la digoxine, les fluidifiants du sang contenant du dabigatran, ou les médicaments qui affectent les fonctions mentales.

### **Reagila avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse pendant le traitement par Reagila. La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par Reagila.

### **Grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Reagila. Même après l'arrêt du traitement, la contraception doit être utilisée pendant au moins 10 semaines après votre dernière dose de Reagila. Cela est nécessaire car le médicament continue à être présent dans le sang pendant un certain temps après la prise de la dernière dose.

#### Grossesse

Ne prenez pas ce médicament pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous le demande.

Si votre médecin décide que vous devez prendre ce médicament pendant votre grossesse, il effectuera une surveillance étroite de votre bébé après sa naissance. En effet, les symptômes suivants peuvent se produire chez les nouveau-nés de mères ayant utilisé ce médicament au cours du dernier trimestre (les trois derniers mois) de leur grossesse :

- tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, endormissement, agitation, difficulté à respirer et difficulté à s'alimenter.

Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

#### Allaitement

N'allaitez pas si vous prenez Reagila, car on ne peut exclure de risque pour le bébé. Contactez votre médecin pour obtenir des conseils.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il existe un risque mineur ou modéré que ce médicament puisse avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La somnolence, une sensation vertigineuse et des problèmes de vision peuvent se produire pendant le traitement par ce médicament (voir rubrique 4). Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne savez pas si ce médicament a un effet néfaste pour vous.

### **Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg gélules contiennent du rouge allura AC (E 129).**

Le rouge allura AC est un colorant susceptible de provoquer des réactions allergiques.

## **3. Comment prendre Reagila**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale recommandée est de 1,5 mg une fois par jour, par voie orale. Ensuite, la dose peut être lentement ajustée par votre médecin, par paliers de 1,5 mg, en fonction de la façon dont le traitement agit chez vous.

La dose maximale ne doit pas dépasser 6 mg une fois par jour.

Prenez Reagila à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture.

Si vous preniez un autre traitement contre la schizophrénie avant l'administration de Reagila, votre médecin décidera de l'arrêt progressif ou immédiat de l'antipsychotique précédent et de l'ajustement de la dose de Reagila. Votre médecin vous expliquera également comment faire si vous passez de Reagila à un autre médicament.

#### Patients présentant des problèmes rénaux ou hépatiques

Si vous avez des problèmes graves de rein ou de foie, Reagila peut ne pas être approprié pour vous. Demandez conseil à votre médecin.

#### Patients âgés

Votre médecin choisira attentivement la dose adaptée à vos besoins.

Reagila ne doit pas être utilisé chez les patients âgés atteints de démence (perte de mémoire).

#### **Si vous avez pris plus de Reagila que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Reagila que ce qui vous a été recommandé par votre médecin ou si, par exemple, un enfant en a pris accidentellement, contactez votre médecin ou rendez vous immédiatement à l'hôpital le plus proche en emportant la boîte de médicament avec vous. Vous pourriez présenter une sensation vertigineuse due à une baisse de votre tension artérielle ou présenter des battements de cœur anormaux, vous pourriez avoir envie de dormir, vous sentir fatigué(e) ou présenter des mouvements anormaux du corps et avoir des difficultés à rester debout ou à marcher.

#### **Si vous oubliez de prendre Reagila**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre traitement à l'horaire habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous oubliez deux doses ou plus, contactez votre médecin.

#### **Si vous arrêtez de prendre Reagila**

Si vous arrêtez de prendre ce médicament, vous perdrez les bénéfices du traitement. Même si vous vous sentez mieux, ne modifiez pas votre dose quotidienne et n'arrêtez pas de prendre Reagila, sauf si votre médecin vous le demande, car vos symptômes pourraient revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez **immédiatement** votre médecin :

- en cas de réaction allergique sévère caractérisée par de la fièvre, un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue, un essoufflement, des démangeaisons, une éruption cutanée et parfois une chute de la tension artérielle (*effet indésirable rare*) ;
- si vous présentez à la fois de la fièvre, des sueurs, une raideur musculaire et somnolence ou endormissement. Ces signes peuvent indiquer un syndrome malin des neuroleptiques (*effet indésirable dont la fréquence est inconnue*) ;
- si vous présentez des douleurs musculaires, des crampes musculaires ou une faiblesse musculaire inexpliquées. Il peut s'agir de signes de lésions musculaires pouvant entraîner des problèmes rénaux très graves (*effet indésirable rare*) ;
- symptômes liés à des caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (les symptômes comprennent un gonflement, une douleur et une rougeur de la jambe), qui peuvent migrer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons, provoquant une douleur thoracique et

- des difficultés à respirer (*effet indésirable dont la fréquence est inconnue*) ;
- pensées ou envies de se faire du mal ou de se suicider, tentative de suicide (*effet indésirable peu fréquent*).

### Autres effets indésirables

*Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)*

- sensation d'agitation et incapacité à rester assis(e) tranquille
- parkinsonisme, une affection présentant de nombreux symptômes différents parmi lesquels : diminution ou ralentissement des mouvements, lenteur de la pensée, sursaut lorsque l'on plie les membres (phénomène de la roue dentée), démarche à petits pas traînants, tremblement, visage peu ou pas expressif, raideur musculaire, salivation incontrôlée

*Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)*

- anxiété
- endormissement, difficulté à dormir, rêves anormaux, cauchemars, somnambulisme
- sensation vertigineuse
- mouvements de rotation involontaires et postures étranges
- grincement de dents ou mâchoire serrée de façon excessive, bave, clignement persistant en réponse à une tape sur le front (un réflexe anormal), problèmes de mouvement, troubles des mouvements de la langue (appelés symptômes extrapyramidaux)
- vision trouble
- tension artérielle élevée
- battements de cœur rapides et irréguliers
- diminution ou augmentation de l'appétit
- nausées, vomissements, constipation
- prise de poids
- fatigue
- les effets suivants peuvent être observés dans les analyses en laboratoire :
  - élévation des enzymes hépatiques
  - élévation du taux de créatine phosphokinase dans le sang
  - taux de lipides anormal (cholestérol et/ou graisses, par exemple) dans le sang

*Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)*

- dépression
- confusion importante, d'apparition soudaine
- sensation de tournis
- sens du toucher anormal, déplaisant
- somnolence, manque d'énergie ou manque d'intérêt à faire des choses
- mouvements involontaires, le plus souvent de la langue ou du visage. Cela peut survenir après utilisation du médicament de courte ou longue durée.
- diminution ou augmentation du désir sexuel, troubles de l'érection
- irritation oculaire, pression élevée dans l'œil, mauvaise vision
- perte troubles de l'accommodation entre la vision de loin et la vision de près
- tension artérielle basse
- anomalies du tracé ECG, impulsions nerveuses anormales dans le cœur
- battements de cœur lents, irréguliers
- hoquet
- brûlures d'estomac
- soif
- miction douloureuse
- miction anormalement fréquente et de volume important
- démangeaisons, éruption cutanée
- diabète
- les effets suivants peuvent être observés dans les analyses en laboratoire :

- taux anormal de sodium dans le sang
- augmentation du taux de glucose (sucre) dans le sang, augmentation du taux d'un pigment biliaire (bilirubine) dans le sang
- (anémie) diminution du nombre de globules rouges (chargés de transporter l'oxygène dans le corps)
- augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles (un type de globules blancs)
- diminution du taux de l'hormone thyroïdienne thyroïdostimuline (TSH) dans le sang

*Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)*

- crise d'épilepsie
- perte de mémoire, perte de la parole
- gêne oculaire en cas de forte luminosité
- opacification du cristallin, entraînant une diminution de la vue (cataracte)
- difficultés à avaler
- diminution du nombre d'un type de globules blancs, cela peut vous rendre plus sensible aux infections
- diminution de l'activité de la glande thyroïde

*Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

- inflammation du foie (douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, jaunissement des yeux et de la peau, faiblesse, fièvre)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Reagila**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Reagila**

- La substance active est la cariprazine.  
Reagila 1,5 mg : Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5 mg de cariprazine.  
Reagila 3 mg : Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 3 mg de cariprazine.  
Reagila 4,5 mg : Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 4,5 mg de

cariprazine.

Reagila 6 mg : Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 6 mg de cariprazine.

- Les autres composants sont :  
Reagila 1,5 mg gélules : amidon (de maïs) pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, dioxyde de titane (E 171), gélatine, encre noire (gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène-glycol, hydroxyde de potassium).

Reagila 3 mg gélules : amidon (de maïs) pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, rouge allura AC (E 129), bleu brillant FCF (E 133), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine, encre noire (gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène-glycol, hydroxyde de potassium) (Voir aussi Rubrique 2).

Reagila 4,5 mg gélules : amidon (de maïs) pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, rouge allura AC (E 129), bleu brillant FCF (E 133), dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172), gélatine, encre blanche (gomme-laque, dioxyde de titane (E 171), propylène-glycol, siméticone).

Reagila 6 mg gélules : amidon (de maïs) pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, bleu brillant FCF (E 133), rouge allura AC (E 129), dioxyde de titane (E 171), gélatine, encre noire (gomme-laque, oxyde de fer noir (E 172), propylène-glycol, hydroxyde de potassium).

### **Comment se présente Reagila et contenu de l'emballage extérieur**

- Reagila 1,5 mg gélules : gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur blanc opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 1.5 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.
- Reagila 3 mg gélules : gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 3 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.
- Reagila 4,5 mg gélules : gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur vert opaque portant la mention « GR 4.5 » imprimée en blanc sur le corps. Les gélules sont remplies d'une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.
- Reagila 6 mg gélules : gélule en gélatine de « taille 3 » (environ 15,9 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur violet opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 6 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'une poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

Les gélules sont présentées en plaquette en PVC/PE/PVDC dur transparent thermosoudée avec un film protecteur en aluminium dur. Les plaquettes sont emballées dans une boîte en carton plié.

Reagila 1,5 mg gélules et Reagila 3 mg gélules sont disponibles en conditionnements contenant 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ou 98 gélules.

Reagila 4,5 mg gélules et Reagila 6 mg gélules sont disponibles en conditionnements contenant 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ou 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Recordati BV  
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

**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)

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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

**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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées et actualisées sur ce médicament sont disponibles en scannant à l'aide d'un smartphone le code QR figurant ci-dessous et sur l'emballage extérieur.

Les mêmes informations sont également disponibles sur le site internet suivant : [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

« Code QR à inclure » + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.