

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reagila 1,5 mg hårda kapslar
Reagila 3 mg hårda kapslar
Reagila 4,5 mg hårda kapslar
Reagila 6 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Reagila 1,5 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 1,5 mg kariprazin.

Reagila 3 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 3 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0003 mg allurarött AC (E 129).

Reagila 4,5 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 4,5 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0008 mg allurarött AC (E 129).

Reagila 6 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 6 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0096 mg allurarött AC (E 129).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Reagila 1,5 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med vit ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 1.5" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 3 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 3" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 4,5 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och grön ogenomskinlig underdel märkt med "GR 4.5" i vitt på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 6 mg hårda kapslar

Storlek 3 (längd ca 15,9 mm) hård gelatinkapsel med lila ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 6" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reagila är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen för kariprazin är 1,5 mg en gång dagligen. Därefter kan dosensakta ökas i steg om 1,5 mg, upp till en maximal dos på 6 mg/dag, om behov föreligger. Den lägsta effektiva dosen bör upprätthållas i enlighet med den behandlande läkarens kliniska bedömning. På grund av den långa halveringstiden för kariprazin och dess aktiva metaboliter kommer dosändringar inte att avspeglas fullt ut i plasma förrän efter flera veckor. Patienter bör övervakas med avseende på biverkningar och behandlingssvar under flera veckor efter initiering av kariprazin och efter varje dosändring (se avsnitt 5.2).

Byte från andra antipsykotiska läkemedel till kariprazin

Vid byte från ett annat antipsykotiskt läkemedel till kariprazin bör gradvis korstitrering övervägas, med gradvis utsättning av tidigare behandling samtidigt som behandling med kariprazin påbörjas.

Byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel från kariprazin

Vid byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel från kariprazin är gradvis korstitrering inte nödvändig. Det nya antipsykotiska läkemedlet bör sättas in med lägsta dos samtidigt som kariprazin sätts ut. Tänk på att plasmakoncentrationen av kariprazin och dess aktiva metaboliter kommer att minska med 50 % under ca 1 vecka (se avsnitt 5.2).

Glömd dos

Om patienten glömmet en dos, bör patienten ta den uteblivna dosen så snart som möjligt. Om det dock snart är dags för nästa dos bör den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas enligt det vanliga doseringsschemat. Det rekommenderas inte att ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) \geq 30 ml/min och $<$ 89 ml/min). Säkerhet och effekt för kariprazin har inte utvärderats hos

patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min). Användning av kariprazin rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5–9). Säkerhet och effekt för kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 10–15). Användning av kariprazin rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Tillgängliga data från äldre patienter ≥ 65 år som behandlats med kariprazin är inte tillräckliga för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre patienter (se avsnitt 5.2). Valet av dos för äldre patienter bör ske med större försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kariprazin för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Reagila är avsett för oralt bruk och tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Alkohol bör undvikas vid behandling med kariprazin (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Självordstankar och självmordsbeteende

Risk för suicidalitet (självordstankar, självmordsförsök och fullbordat självmord) föreligger vid psykosjukdomar och det rapporteras i allmänhet kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska följas upp noggrant vid antipsykotisk behandling.

Akatisi, rastlöshet

Akatisi och rastlöshet är en frekvent rapporterad biverkning av antipsykotika. Akatisi är en rörelsestörning som kännetecknas av en känsla av inre rastlöshet och ett tvingande behov av att vara i konstant rörelse. Detta kan ta sig uttryck som att gunga med kroppen i stående eller sittande ställning, trampa med fötterna på samma ställe eller korsa benen och lägga tillbaka dem medan man sitter. Eftersom kariprazin orsakar akatisi och rastlöshet bör det användas med försiktighet hos patienter som har benägenhet för eller redan uppvisar symtom på akatisi. Akatisi utvecklas i början av behandlingen. Därför är det viktigt med noggrann övervakning under den första fasen av behandlingen. Förebyggande åtgärder innefattar långsam upptitrering, behandlingsåtgärder innefattar svag nedtitrering av kariprazin eller farmakologisk behandling av EPS (extrapyramidala symtom). Dosen kan ändras baserat på individuell respons och tolerabilitet (se avsnitt 4.8).

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi är ett syndrom bestående av potentiellt irreversibla, rytmiska och ofrivilliga rörelser, främst i tunga och/eller ansikte, som kan utvecklas hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med

kariprazin bör utsättning övervägas.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykotiska läkemedel förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom kan dessa läkemedel förvärra den underliggande sjukdomen och försvåra symtomen vid Parkinsons sjukdom. Läkare bör därför väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av kariprazin till patienter med Parkinsons sjukdom.

Okulära symtom/katarakt

I de prekliniska studierna av kariprazin upptäcktes linsgrumling/katarakt hos hund (se avsnitt 4.8 och 5.3). Inget orsakssamband mellan lentikulära förändringar/katarakt som observerats i humana studier och användning av kariprazin har dock kunnat fastställas. Trots detta bör patienter som utvecklar symtom som kan vara relaterade till katarakt rekommenderas att genomgå oftalmologisk undersökning och omvärderas för fortsatt behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex som förknippas med antipsykotiska läkemedel. Kliniska manifestationer av MNS är hyperpyrexi, muskelstelhet, förhöjda serumhalter av kreatinfosfokinase, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan innefatta myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken och symtom som tyder på MNS eller får oförklarligt hög feber utan ytterligare kliniska manifestationer av MNS, ska kariprazin omedelbart sättas ut.

Kramper och konvulsioner

Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare krampanfall eller med tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Äldre patienter med demens

Kariprazin har inte studerats hos äldre patienter med demens, och det rekommenderas inte att behandla äldre patienter med demens på grund av ökad risk för total mortalitet.

Risk för cerebrovasculära händelser (CVA)

En cirka tre gånger högre risk för CVA har observerats i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med dementa patienter som behandlades med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Kardiovaskulära sjukdomar

Blodtrycksförändringar

Kariprazin kan orsaka ortostatisk hypotoni samt hypertoni (se avsnitt 4.8). Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom som är predisponerade för blodtrycksförändringar. Blodtrycket bör övervakas.

Elektrokardiografi (EKG)-förändringar

QT-förlängning kan utvecklas hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel. Med kariprazin upptäcktes ingen QT-förlängning jämfört med placebo i en klinisk studie utformad för att utvärdera QT-förlängning (se avsnitt 5.1). Bara några få fall av QT-förlängning som var av icke-allvarlig art har rapporterats med kariprazin i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Därför bör kariprazin användas med försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller patienter med QT-förlängning i familjen och patienter som behandlas med läkemedel som kan orsaka QT-förlängning (se avsnitt 5.1).

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av VTE har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med kariprazin och preventiva åtgärder bör vidtas.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Vid insättning av atypiska antipsykotika hos patienter med en fastställd diagnos av diabetes mellitus eller patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) bör serumglukoshalterna övervakas. I kliniska studier har glukosrelaterade biverkningar rapporterats med kariprazin (se avsnitt 5.1).

Viktändring

Signifikant viktökning har observerats vid användning av kariprazin. Patienternas vikt bör övervakas regelbundet (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Reagila 3 mg, 4,5 mg och 6 mg hårda kapslar innehåller allurarött AC (E 129), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för andra läkemedel att påverka kariprazin

Metabolismen av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR), medieras huvudsakligen av CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2D6.

CYP3A4-hämmare

Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, orsakade en tvåfaldig ökning av plasmaexponering för totalt kariprazin (summan av kariprazin och dess aktiva metaboliter) vid kortvarig (4 dagar) samtidig administrering, oavsett om obunden eller obunden+bunden fraktion beaktas.

På grund av den långa halveringstiden för kariprazins aktiva metaboliter kan ytterligare ökning av plasmaexponering för totalt kariprazin förväntas under längre samtidig administrering. Av den anledningen är samtidig administrering av kariprazin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, cobicistat, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Intag av grapefruktjuice ska undvikas.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av kariprazin med starka och måttliga CYP3A4-inducerare kan leda till en betydande minskning av den totala exponeringen för kariprazin, därför är samtidig administrering av kariprazin och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

CYP2D6-hämmare

Den CYP2D6-medierade metabola vägen har en mindre betydelse för metabolismen av kariprazin. Den huvudsakliga metabola vägen går via CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Därför är det inte sannolikt att CYP2D6-hämmare har någon kliniskt relevant effekt på kariprazinmetabolismen.

Potential för kariprazin att påverka andra läkemedel

P-glykoprotein (P-gp)-substrat

Kariprazin hämmar P-gp *in vitro* vid sin teoretiska maximala koncentration i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte helt klarlagd, men användningen av P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index, t.ex. dabigatran och digoxin, kan kräva extra övervakning och dosjustering.

Hormonella preventivmedel

I en läkemedelsinteraktionsstudie[ÖL1] hade 28 dagars behandling med 6 mg kariprazin dagligen ingen kliniskt[ÖL2] relevant effekt på farmakokinetiken av orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel).

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på de primära CNS-effekterna av kariprazin bör Reagila användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste rådas att undvika graviditet under behandling med Reagila. Kvinnliga patienter i fertil ålder måste använda mycket effektivt preventivmedel under behandlingen och under minst 10 veckor efter den sista dosen av Reagila.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med kariprazin saknas eller är begränsade. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, däribland utvecklingsmissbildningar hos råttor (se avsnitt 5.3).

Reagila rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder något effektivt preventivmedel. Efter utsättning av behandling med kariprazin ska preventivmedel användas i minst 10 veckor på grund av den långsamma elimineringen av aktiv substans och aktiva metaboliter.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive kariprazin) under graviditetens sista trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningsymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd och ätsvårigheter. Dessa komplikationer har varierat i svårighetsgrad. I vissa fall har symtomen varit självbegränsande, i andra fall har de nyfödda barnen behövt intensivvård och långvarig sjukhusvistelse. Därför ska nyfödda barn följas noggrant.

Amning

Det är okänt om kariprazin eller dess främsta aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Kariprazin och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med kariprazin.

Fertilitet

Effekten av kariprazin på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. I studier på råttor har nedsatt fertilitet och förmåga till befruktning observerats hos hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kariprazin har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon, tills de är rimligen säkra på att behandling med Reagila inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med kariprazin i dosintervallet (1,5–6 mg) är akatisi (19 %) och parkinsonism (17,5 %). De flesta fallen var milda till måttliga till sin svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data från studier på kariprazin och schizofreni visas nedan efter organklass och föredragen term i tabell 1.

Förekomsten av biverkningar anges i frekvenskategorier, den mest frekventa först, med följande vedertagna termer och frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar som förekommer hos patienter med schizofreni

MedDRA Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi Eosinofili	Neutropeni	
Immunsystemet				Överkänslighet	
Endokrina systemet			Minskat tyreoida-stimulerande hormon i blodet	Hypotyreos	
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Viktökning Minskad aptit Ökad aptit	Onormal natriumhalt i blodet Diabetes mellitus Förhöjd blodglukos		
Psykiska störningar		Sömnstörningar ¹ Ångest	Självmoordsbeteende Delirium Depression Minskad libido Ökad libido Erektildysfunktion		
Nervsystemet	Akatisi ² Parkinsonism ³	Sedering Yrsel Dystoni ⁴ Andra extrapyramidala sjukdomar och onormala	Tardiv dyskinesi Dyskinesi ⁶ Dysestesi Letargi	Krampanfall/ konvulsion Amnesi Afasi	Malignt neuroleptika-syndrom

MedDRA Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < $1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
		rörelse- rubbningar ⁵			
Ögon		Dimsyn	Ökat intraokulärt tryck Ackommo- dationsproblem Minskad synskärpa Ögonirritation	Katarakt Fotofobi	
Öron och balansorgan			Vertigo		
Hjärtat		Takyarytmi	Hjärtlednings- störningar Bradyarytmi Elektro- kardiogram: QT- förlängning Elektro- kardiogram: onormal T-våg		
Blodkärl		Hypertoni	Hypotoni		
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum			Hicka		
Magtarm- kanalen		Kräkningar Illamående Förstoppning	Gastro- esofageal refluxsjukdom	Dysfagi	
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymmer	Ökat bilirubinvärde i blodet		Toxisk hepatit
Hud och subkutan vävnad			Pruritus Utslag		
Muskulo- skeletala systemet och bindväv		Förhöjt blodkreatin- fosfokinas		Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar			Dysuri, pollakisuri		
Graviditet, puerperium och perinatal- period					Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Trötthet	Törst		

MedDRA Organklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
administrerins- stället					

¹Sömnstörningar: Sömlöshet, onormala drömmar/mardrömmar, störd dygnsrytm, dyssomnia, hypersomni, initial insomni, medeltidig insomni, mardrömmar, sömnstörningar, sömnambulism, sen insomni

²Akatisi: Akatisi, psykomotorisk hyperaktivitet, rastlöshet

³Parkinsonism: Akinesi, bradykinesi, bradyfreni, kughjulsstelhet, extrapyramidal störning, gånggrubbning, hypokinesi, ledstelhet, tremor, hypomimi, muskelstelhet, muskuloskeletal stelhet, nackstelhet, parkinsonism

⁴Dystoni: Blefarospasm, dystoni, muskelspänning, oromandibulär dystoni, torticollis, trismus

⁵Andra extrapyramidala sjukdomar och onormala rörelserubbningar: Balansrubbning, bruxism, dregling, dysartri, gångavvikelse, onormal glabellarreflex, hyporeflexi, rörelserubbningar, RLS, hypersalivation, rörelsestörningar i tunga

⁶Dyskinesi: Koreoatetos, dyskinesi, grimaserande, okologyrisk kris, utstickande tunga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Linsgrumling/katarakt

Utveckling av katarakt har observerats i icke-kliniska studier av kariprazin (se avsnitt 5.3).

Kataraktbildning övervakades därför noga med spaltlampsundersökningar i de kliniska studierna och patienter med befintlig katarakt uteslöts. Under det kliniska utvecklingsprogrammet med kariprazin för schizofreni rapporterades ett fåtal fall av katarakt. Dessa kännetecknades av mindre linsgrumling och ingen synnedläggning (13/3192, 0,4 %). Några av dessa patienter hade flera inverkanse faktorer. Den vanligast rapporterade okulära biverkningen var dimsyn (placebo: 1/683, 0,1 %, kariprazin: 22/2048, 1,1 %).

Extrapyramidala symtom (EPS)

I korttidsstudier observerades EPS hos 27 %, 11,5 %, 30,7 % och 15,1 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Akatisi rapporterades hos 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % och 9,9 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Parkinsonism uppträdde hos 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % och 5,3 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Dystoni observerades hos 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % och 0,7 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol.

I den placebokontrollerade delen av långtidsstudien av bibehållen effekt uppträdde EPS hos 13,7 % hos patienterna i kariprazingruppen jämfört med 3,0 % i placebogruppen. Akatisi rapporterades hos 3,9 % av patienterna som behandlades med kariprazin jämfört med 2,0 % i placebogruppen. Parkinsonism uppträdde hos 7,8 % och 1,0 % i kariprazingruppen respektive placebogruppen.

I studien av negativa symtom rapporterades EPS hos 14,3 % i kariprazingruppen och 11,7 % i risperidongruppen. Akatisi rapporterades hos 10,0 % av patienterna i kariprazingruppen och 5,2 % i risperidongruppen. Parkinsonism uppträdde hos 5,2 % och 7,4 % av patienterna som behandlades med kariprazin respektive risperidon. De flesta EPS-fall var av mild till måttlig intensitet och kunde hanteras med vanliga läkemedel för behandling av EPS. Andelen utsättning på grund av EPS-relaterade biverkningar var låg.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av VTE, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel – ingen känd frekvens.

Förhöjda levertransaminasvärden

Förhöjda halter av levertransaminaser (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]) ses ofta vid antipsykotisk behandling. I de kliniska studierna av kariprazin förekom förhöjda ALAT- och ASAT-värden hos 2,2 % av de kariprazinbehandlade patienterna, 1,6 % av de risperidonbehandlade patienterna och 0,4% av de placebobehandlade patienterna. Ingen av de

kariprazinbehandlande patienterna hade några leverskador.

Viktförändringar

I korttidsstudierna förekom något större genomsnittlig ökning av kroppsvikt i kariprazingruppen än i placebogruppen – 1 kg respektive 0,3 kg. I långtidsstudien av bibehållen effekt förekom ingen kliniskt relevant skillnad i ändring av kroppsvikt från studiestart till avslutad behandling (1,1 kg för kariprazin och 0,9 kg för placebo). I den öppna fasen av studien under den 20 veckor långa kariprazinbehandlingen utvecklade 9,0 % av patienterna potentiellt kliniskt signifikant viktökning (definierad som en ökning ≥ 7 %) medan under den dubbelblinda fasen hade 9,8 % av patienterna som fortsatte med kariprazinbehandling en potentiellt kliniskt signifikant viktökning jämfört med 7,1 % av patienterna som randomiserades till placebo efter den 20 veckor långa, öppna kariprazinbehandlingen. I studien av negativa symtom var den genomsnittliga förändringen i kroppsvikt $-0,3$ kg för kariprazin och $+0,6$ kg för risperidon. Potentiellt kliniskt signifikant viktökning sågs hos 6 % i kariprazingruppen och hos 7,4 % i risperidongruppen.

QT-förlängning

Med kariprazin upptäcktes ingen förlängning av QT-intervallet jämfört med placebo i en klinisk studie som var utformad för att utvärdera QT-förlängning (se avsnitt 5.1). I andra kliniska studier rapporterades bara ett fåtal fall av QT-förlängning av icke-allvarlig art med kariprazin. Under den långsiktiga öppna behandlingsperioden hade 3 patienter (0,4 %) QTcB > 500 ms, varav en även hade QTcF > 500 ms. En ökning på > 60 ms från studiestart observerades hos 7 patienter (1 %) för QTcB och hos 2 patienter (0,3 %) för QTcF. Under den öppna fasen i långtidsstudien av bibehållen effekt observerades en ökning på > 60 ms från studiestart hos 12 patienter (1,6 %) för QTcB och hos 4 patienter (0,5 %) för QTcF. Under den dubbelblinda behandlingsperioden observerades ökning på > 60 ms i QTcB från studiestart hos 3 kariprazinbehandlade patienter (3,1 %) och hos 2 placebobehandlade patienter (2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktlig akut överdosering (48 mg/dag) rapporterades hos en patient. Denna patient upplevde ortostatism och sedering. Patienten återhämtade sig helt samma dag.

Behandling av överdosering

Behandling av överdosering bör koncentreras på understödande åtgärder, däribland upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilation samt behandling av symtom. Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika ges. Eftersom kariprazin är högradigt bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att hemodialys skulle vara användbart vid behandling av överdosering. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten återhämtat sig.

Det finns ingen specifik antidot mot kariprazin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga antipsykotika, ATC-kod: N05AX15

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för kariprazin är inte helt känd. Kariprazins terapeutiska effekt kan dock medieras genom en kombination av partiell agonistaktivitet vid dopamin D₃-, dopamin D₂- (Ki-värde 0,085–0,3 nM respektive 0,49–0,71 nM) och serotonin 5-HT_{1A}-receptorer (Ki-värde 1,4–2,6 nM) samt antagonistaktivitet vid serotonin 5-HT_{2B}-, serotonin 5-HT_{2A}- och histamin H₁-receptorer (Ki-värde 0,58–1,1 nM, 18,8 nM respektive 23,3 nM). Kariprazin har låg affinitet för serotonin 5-HT_{2C}- och adrenerga α₁-receptorer (Ki-värde 134 nM respektive 155 nM). Kariprazin har ingen väsentlig affinitet för kolinerga muskarinreceptorer (IC₅₀ > 1 000 nM). De två främsta aktiva metaboliterna, desmetylkariprazin och didesmetylkariprazin, har liknande receptorbindning *in vitro* och funktionell aktivitetsprofil som den aktiva modersubstansen.

Farmakodynamisk effekt

Icke-kliniska studier *in vivo* har visat att kariprazin upptar D₃-receptorer till en liknande omfattning som D₂-receptorer vid farmakologiskt effektiva doser. Det fanns en dosberoende beläggning av hjärnans dopamin D₃- och dopamin D₂-receptorer (med företrädesvis beläggning i områden med högre D₃-uttryck) hos patienter med schizofreni inom det terapeutiska dosområdet för kariprazin under 15 dagar.

Effekterna av kariprazin på QT-intervallet utvärderades hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom. Holter-EKG-bedömningar erhöles från 129 patienter under en tolvtimmarsperiod vid studiestart och steady state. Ingen QT-förlängning upptäcktes efter supratherapeutiska doser (9 mg/dag eller 18 mg/dag). Inga patienter som behandlades med kariprazin fick QTc-ökningar ≥ 60 ms från studiestart, och inga patienter fick QTc > 500 ms under studien.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt vid korttidsanvändning

Effekten av kariprazin vid behandling av akut schizofreni studerades i tre multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier under 6 veckor med 1 754 patienter i åldern 18–60 år. Primärt effektmått var ändring från studiestart till vecka 6 i total PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale) medan sekundärt effektmått var ändring från studiestart till vecka 6 i CGI-S-poäng (Clinical Global Impressions-Severity) i alla studier av akut schizofreni. I en multinationell placebokontrollerad studie med fasta doser på 1,5 mg, 3,0 mg och 4,5 mg kariprazin samt 4,0 mg risperidon för analyskänslighet, visade alla kariprazindoser och den aktiva kontrollen en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo. I en annan multinationell placebokontrollerad studie med fasta doser på 6,0 mg kariprazin och 10 mg risperidon för analyskänslighet, visade både kariprazindosen och den aktiva kontrollen en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo. I en tredje multinationell placebokontrollerad studie med fasta/flexibla doser på 3,0–6,0 mg kariprazin och 6,0–9,0 mg kariprazin, visade båda kariprazindosgrupperna en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo. Resultat för den primära utfallsparametern sammanfattas i tabell 1 nedan. Resultaten för den sekundära utfallsparametern (CGI) och ytterligare effektmått stödde det primära effektmåttet.

Tabell 2. Total PANSS-poäng – förändring från studiestart till vecka 6 i studier av akuta exacerbationer av schizofreni – ITT-population

	<i>Studiestart Medel ± SD</i>	<i>Ändring LS-medel (SE)</i>	<i>Behandlingsskillnad jämfört med placebo (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
Total PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	–	–
Kariprazin 1,5 mg/dag	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017

Kariprazin 3 mg/dag	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/dag	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/dag	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	-	-
Kariprazin 3 mg/dag	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/dag	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dag	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	-	-
Kariprazin 3–6 mg/dag	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazin 6–9 mg/dag	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

KI = konfidensintervall, ITT = avsikt att behandla (intent to treat), LS medel = minsta kvadratmedelvärde, PANSS = skala för symtomskattning (Positive And Negative Syndrome Scale).
*jämfört med placebo

Effekt vid långtidsanvändning

Effekten av kariprazin för att upprätthålla antipsykotisk effekt undersöktes i en klinisk randomiserad långtidsstudie av återfall. Totalt 751 patienter med akuta symtom på schizofreni fick kariprazin 3–9 mg/dag under 20 veckor, varav 337 av dessa fick kariprazin i dosen 3 eller 6 mg/dag. Stabila patienter randomiserades sedan för fasta doser på 3 eller 6 mg kariprazin (n=51) eller placebo (n=51) på dubbelblindt sätt i upp till 72 veckor. Det primära effektmåttet i studien var tiden till återfall. I slutet av studien fick 49,0 % av de placebobehandlade patienterna återfall i schizofrena symtom jämfört med 21,6 % av de kariprazinbehandlade patienterna. Tiden till återfall (92 jämfört med 326 dagar baserat på den 25:e percentilen) var därför betydligt längre i kariprazingruppen än i placebogruppen (p=0,009).

Effekt vid övervägande negativa symtom av schizofreni

Effekten av kariprazin undersöktes i en aktivt kontrollerad, dubbelblind, 26 veckor lång klinisk multicenterstudie. Kariprazin (dosintervall 3–6 mg, måldos 4,5 mg) undersöktes i jämförelse med risperidon (dosintervall 3–6 mg, måldos 4 mg) hos patienter med ihållande övervägande negativa symtom på schizofreni (n=461). 86 % av patienterna var yngre än 55 år, 54 % av dem var män.

Ihållande övervägande negativa symtom definierades som symtom som hade varat under en period på minst 6 månader med hög grad av negativa symtom och låg grad av positiva symtom [(PANSS-poäng för negativa symtom ≥ 24, poäng på ≥ 4 för minst 2 av de 3 PANSS-faktorerna (N1: affektiv avflackning, N4: viljelöshet och N6: språklig torftighet) och PANSS-faktorpoäng för positiva symtom ≤ 19]. Patienter med sekundära negativa symtom, t.ex. måttliga till svåra depressiva symtom och kliniskt relevant parkinsonism (EPS), uteslöts.

Både den kariprazinbehandlade och den risperidonbehandlade patientgruppen visade en statistiskt signifikant förbättring gällande förändring från studiestart av den primära effektparametern, PANSS-faktorpoäng för negativa symtom (PANSS-FSNS) (p < 0,001). En statistiskt signifikant skillnad (p=0,002) till förmån för kariprazin över risperidon observerades dock från vecka 14 och framåt (tabell 3). Både den kariprazinbehandlade och den risperidonbehandlade patientgruppen visade en statistiskt signifikant förbättring gällande förändring från studiestart av den sekundära effektparametern, personlig och social funktionsförmåga (Personal and Social Performance, PSP) (p < 0,001). En statistiskt signifikant skillnad (p < 0,001) till förmån för kariprazin över risperidon observerades dock från vecka 10 och framåt (tabell 3).

Skillnader i skalorna CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) (p=0,005) och CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) (p < 0,001), samt även behandlingssvar mätt i PANSS-FSNS (PANSS-FSNS ≥ 30 % förbättring i vecka 26, p=0,003) stödde fynden för den primära respektive sekundära effektparametern.

Tabell 3 Sammanfattning av resultat från studien RGH-188-005

Effektparameter	Kariprazin LS medel	Risperidon LS medel	Uppskattad behandlingskillnad	95 % KI	p-värde
PANSS-FSNS vid studiestart	27,8	27,5	–	–	–
PANSS-FSNS i vecka 26	18,5	19,6	–	–	–
PANSS-FSNS CFB till vecka 26	–8,9	–7,4	-1,5	–2,4, –0,5	0,002
Total PSP vid studiestart	48,8	48,2	–	–	–
Total PSP i vecka 26	64,0	59,7	–	–	–
Total PSP CFB till vecka 26	14,3	9,7	4,6	2,7, 6,6	<0,001

CFB = förändring från studiestart

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kariprazin för en eller fler undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av schizofreni. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kariprazin har två farmakologiskt aktiva metaboliter med liknande aktiviteter som kariprazin, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR). Total kariprazinexponering (summan av kariprazin + DCAR och DDCAR) närmar sig 50 % av steady state-exponering under ca 1 veckas daglig dosering, medan 90 % av steady state uppnås efter 3 veckor. Vid steady state är exponering för DDCAR ungefär 2–3 gånger högre än för kariprazin, och exponering för DCAR är cirka 30 % av kariprazinexponeringen.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av kariprazin är okänd. Kariprazin absorberas väl efter oral administrering. Efter upprepad dosering uppstår vanligen maximal plasmakoncentration för kariprazin och de främsta aktiva metaboliterna ungefär 3–8 timmar efter dosering.

Administrering av en enstaka dos på 1,5 mg kariprazin i samband med en fettrik måltid (900-1 000 kalorier) påverkade inte signifikant C_{max} eller AUC för kariprazin ($AUC_{0-\infty}$ ökade med 12 %, C_{max} minskade med < 5 % vid födointag jämfört med vid fasta). Effekten av mat på exponering för metaboliterna DCAR och DDCAR var också minimal.

Kariprazin kan administreras med eller utan mat.

Distribution

Baserat på en farmakokinetisk analys var den skenbara distributionsvolymen (V/F) 916 liter för kariprazin, 475 liter för DCAR och 1568 liter för DDCAR, vilket tyder på omfattande distribution av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter. Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är starkt bundna (96–97 % för CAR, 94–97 % för DCAR och 92–97 % för DDCAR) till plasmaproteiner.

Metabolism

Metabolismen av kariprazin involverar demetylering (DCAR och DDCAR), hydroxylering (hydroxikariprazin, HCAR) och en kombination av demetylering och hydroxylering (hydroxidesmetylkariprazin, HDCAR och hydroxididesmetylkariprazin, HDDCAR). Metaboliter av HCAR, HDCAR och HDDCAR metaboliseras därefter till motsvarande sulfat- och

glukuronidkonjugat. Ytterligare en metabolit, desdiklorofenyl-piperazin-kariprazinsyra (DDCPPCAR), produceras genom dealkylering och efterföljande oxidering av kariprazin. Kariprazin metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2D6 till DCAR och HCAR. DCAR metaboliseras ytterligare av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2D6 till DDCAR och HDCAR. DDCAR metaboliseras ytterligare till HDDCAR av CYP3A4.

Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är inte substrat för P-glykoprotein (P-gp), organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 och 1B3 (OATP1B1 och OATP1B3) eller bröstcancerresistensprotein (BCRP). Detta tyder på att en interaktion är osannolik mellan kariprazin och hämmare av P-gp, OATP1B1, OATP1B3 och BCRP.

Eliminering

Eliminering av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter sker främst genom levermetabolism. Efter administrering av kariprazin 12,5 mg/dag till patienter med schizofreni återfanns 20,8 % av dosen i urinen som kariprazin och dess metaboliter. Oförändrat kariprazin utsöndras till 1,2 % av dosen i urin och 3,7 % av dosen i feces.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden (1–3 dagar för kariprazin och DCAR och 13–19 dagar för DDCAR) är inte prediktiv för tiden att nå steady state eller minskad plasmakoncentration efter avslutad behandling. För hantering av patienter som behandlas med kariprazin är den effektiva halveringstiden mer relevant än den terminala halveringstiden. Effektiv (funktionell) halveringstid är ca 2 dagar för kariprazin och DCAR, 8 dagar för DDCAR och ca 1 vecka för totalt kariprazin. Plasmakoncentrationen av total kariprazin kommer att minska gradvis efter dosutsättning eller avbrott. Plasmakoncentrationen av total kariprazin minskar med 50 % i ca 1 vecka. Över 90 % minskning av den totala kariprazinkoncentrationen sker under ca 3 veckor.

Linjäritet

Efter upprepad administrering ökar plasmaexponeringen av kariprazin och dess två främsta aktiva metaboliter, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR), proportionellt inom det terapeutiska dosintervallet 1,5–6 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes med hjälp av data från patienter som ingick i det kliniska programmet med schizofreni och kariprazin med olika nivåer av njurfunktion, inklusive normal njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min), såväl som lindrigt (kreatininclearance 60–89 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30–59 ml/min) nedsatt njurfunktion. Inget signifikant samband konstaterades mellan plasmaclearance och kreatininclearance för kariprazin.

Kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

En tvådelad studie (en enda dos på 1 mg kariprazin [Del A] och en daglig dos på 0,5 mg kariprazin under 14 dagar [Del B] utfördes på patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B). Jämfört med friska försökspersoner hade patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion upp till ca 25 % högre exponering (C_{max} och AUC) för kariprazin och upp till ca 45 % lägre exponering för de främsta aktiva metaboliterna, desmetylkariprazin och didesmetylkariprazin, efter en engångsdos på 1 mg kariprazin eller 0,5 mg kariprazin under 14 dagar.

Den totala exponeringen (AUC and C_{max}) för aktiv fraktion (CAR+DCAR+DDCAR) minskade med 21–22 % och 13–15 % vid lindrigt respektive måttligt nedsatt leverfunktion (HI), jämfört med friska försökspersoner om obundna + bundna koncentrationer beaktades, medan det för total obunden fraktion beräknades en minskning på 12–13 % och en ökning på 20–25 % hos patienter med lindrig HI respektive måttlig HI, efter upprepad dosering av kariprazin. Kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt 4.2).

Ålder, kön och etnisk härkomst

I PK-analysen av populationen fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiska parametrar (AUC och C_{max} av summan av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter) baserat på ålder, kön eller etnisk härkomst. Analysen omfattade 2 844 patienter av olika etnisk härkomst, varav 536 patienter var i åldern 50–65 år. Av de 2 844 patienterna var 933 kvinnor (se avsnitt 4.2). För äldre patienter över 65 år är data begränsade.

Rökning

Eftersom kariprazin inte är ett substrat för CYP1A2, förväntas inte rökning ha någon effekt på farmakokinetiken av kariprazin.

Potential hos kariprazin att påverka andra läkemedel

Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter inducerar inte CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzymerna och var inte hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är inte hämmare av transportörerna OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organisk katjontransportör 2 (OCT2) eller organisk anjontransportör 1 och 3 (OAT1 och OAT3) *in vitro*. DCAR och DDCAR är inte hämmare av transportproteinet P-gp trots att kariprazin är en P-gp-hämmare i tarmen (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kariprazin orsakade bilateral katarakt och sekundära retinala förändringar (näthinneavlossning och cystisk degeneration) hos hund. Exponering (AUC för total kariprazin) vid NOAEL-värde (No Observed Adverse Effect Level – den högsta dos som inte ger förgiftningseffekter) för okulär toxicitet är 4,2 gånger högre än den kliniska AUC-exponeringen vid den maximalt rekommenderade dosen till människa (MRHD) på 6 mg/dag. Ökad incidens av retinal degeneration/atrofi observerades hos albinorått i den 2 år långa studien vid kliniskt relevanta exponeringar.

Fosfolipidos observerades i lungorna hos rått, hund och mus (med eller utan inflammation) och i binjurebarken hos hund vid kliniskt relevanta exponeringar. Inflammation observerades i lungorna hos hund som doserades under 1 år med ett NOAEL-värde vid AUC-exponeringar som var 2,7 (handjur) och 1,7 (hondjur) gånger den kliniska exponeringen vid MRHD. Ingen inflammation observerades i slutet av en två månader läkemedelsfri period vid en exponering som var 4,2 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD. Inflammation förekom dock fortfarande vid högre doser.

Hypertrofi av binjurebarken observerades vid 4,1 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD hos rått (endast hondjur) och vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer av totalt kariprazin hos mus. Hos hund observerades reversibel hypertrofi/hyperplasi och vakuolisering/blåsbildning i binjurebarken med ett AUC NOAEL som var 4,2 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Hos honråttor observerades nedsatt fertilitet och befruktningsevne vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på mg/m² kroppsytta. Inga effekter på manlig fertilitet noterades vid exponeringar upp till 4,3 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Administration av kariprazin till råttor under organbildande period orsakade missbildningar, minskad överlevnad hos unger och försenad utveckling vid läkemedelsexponering som understeg den humana exponeringen vid MRHD-värdet 6 mg/dag. Hos kanin orsakade kariprazin maternell toxicitet, men ingen fetotoxicitet vid exponeringar upp till 5,8 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Administration av kariprazin till dräktiga råttor under organbildande period, under dräktighet och laktering vid kliniskt relevanta exponeringar minskade postnatal överlevnad, födelsevikt samt kroppsvikten för första generationens ungar efter avvänjning. Dessutom observerades bleka, kalla kroppar och försenad utveckling (njurpapillerna outvecklade/underutvecklade och minskad reaktion på plötsliga ljud hos handjur) i frånvaro av maternell toxicitet. Reproduktionsförmågan hos den första generationens ungar var opåverkad; emellertid uppvisade även andra generationens ungar liknande

kliniska tecken och lägre kroppsvikt.

Kariprazin och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor under laktering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatinerad stärkelse (majs)
Magnesiumstearat

Kapselskal (1,5 mg kapsel)

Titandioxid (E 171)
Gelatin

Kapselskal (3 mg kapsel)

Allurarött AC (E 129)
Briljantblått FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Gelatin

Kapselskal (4,5 mg kapsel)

Allurarött AC (E 129)
Briljantblått FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Gelatin

Kapselskal (6 mg kapsel)

Briljantblått FCF (E 133)
Allurarött AC (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatin

Tryckfärg (svart: kapslar om 1,5 mg, 3 mg och 6 mg)

Shellack
Svart järnoxid (E 172)
Propylenglykol
Kaliumhydroxid

Tryckfärg (vit: kapsel om 4,5 mg)

Shellack
Titandioxid (E 171)
Propylenglykol
Simetikon.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent hård PVC/PE/PVDC-blistert, värmeförseglad med hård baksida av aluminiumfolie förpackat i hopvikt kartong.

Reagila 1,5 mg och Reagila 3 mg hårda kapslar

Kartongerna innehåller 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 hårda kapslar

Reagila 4,5 mg och Reagila 6 mg hårda kapslar

Kartongerna innehåller 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1209/001-042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

vikt kartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Reagila 1,5 mg hårda kapslar
kariprazin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 1,5 mg kariprazin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

7 hårda kapslar
14 hårda kapslar
21 hårda kapslar
28 hårda kapslar
30 hårda kapslar
49 hårda kapslar
56 hårda kapslar
60 hårda kapslar
84 hårda kapslar
90 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Infoga QR-kod

www.reagila.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

reagila 1,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reagila 1,5 mg hårda kapslar
kariprazin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

vikt kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Reagila 3 mg hårda kapslar
kariprazin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 3 mg kariprazin.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även allurarött AC (E 129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

7 hårda kapslar
14 hårda kapslar
21 hårda kapslar
28 hårda kapslar
30 hårda kapslar
49 hårda kapslar
56 hårda kapslar
60 hårda kapslar
84 hårda kapslar
90 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5 ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Infoga QR-kod

www.reagila.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

reagila 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reagila 3 mg hårda kapslar
kariprazin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

vikt kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Reagila 4,5 mg hårda kapslar
kariprazin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 4,5 mg kariprazin.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även allurarött AC (E 129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

7 hårda kapslar
21 hårda kapslar
28 hårda kapslar
30 hårda kapslar
49 hårda kapslar
56 hårda kapslar
60 hårda kapslar
84 hårda kapslar
90 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5 ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Infoga QR-kod

www.reagila.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

reagila 4,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reagila 4,5 mg hårda kapslar
kariprazin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

vikt kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Reagila 6 mg hårda kapslar
kariprazin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 6 mg kariprazin.

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även allurarött AC (E 129). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

7 hårda kapslar
21 hårda kapslar
28 hårda kapslar
30 hårda kapslar
49 hårda kapslar
56 hårda kapslar
60 hårda kapslar
84 hårda kapslar
90 hårda kapslar
98 hårda kapslar

5 ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Infoga QR-kod

www.reagila.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

reagila 6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Reagila 6 mg hårda kapslar
kariprazin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Reagila 1,5 mg hårda kapslar

Reagila 3 mg hårda kapslar

Reagila 4,5 mg hårda kapslar

Reagila 6 mg hårda kapslar

kariprazin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Reagila är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Reagila
3. Hur du tar Reagila
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Reagila ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Reagila är och vad det används för

Reagila innehåller den aktiva substansen kariprazin och tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika. Det används för att behandla vuxna med schizofreni.

Schizofreni är en sjukdom som kännetecknas av symtom som att höra, se eller förnimma något som inte finns (hallucinationer), misstänksamhet, vanföreställningar, osammanhängande tal och beteende och känslomässig avtrubning. Personer med denna sjukdom kan även känna sig deprimerade, oroliga, spända, känna skuld, vara oförmögna att påbörja eller fortsätta planerade aktiviteter, vara ovilliga att prata och sakna känslomässig reaktion på en situation som normalt skulle framkalla känslor hos andra.

2. Vad du behöver veta innan du tar Reagila

Ta inte Reagila

- om du är allergisk mot kariprazin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar läkemedel som används för att behandla:
 - hepatit orsakad av hepatit C-virus (läkemedel som innehåller boceprevir eller telaprevir)
 - bakteriella infektioner (läkemedel som innehåller klaritromycin, telitromycin, erytromycin eller nafcillin)
 - tuberkulos (läkemedel som innehåller rifampicin)
 - HIV-infektioner (läkemedel som innehåller kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz eller etravirin)
 - svampinfektioner (läkemedel som innehåller itrakonazol, posakonazol, vorikonazol eller flukonazol)
 - Cushings syndrom – när kroppen producerar ett överskott av kortisol (läkemedel som innehåller ketokonazol)
 - depression (naturläkemedel som innehåller johannesört, *Hypericum perforatum*,

- och läkemedel som innehåller nefazodon)
- epilepsi och kramper (läkemedel som innehåller karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin)
- hjärtsjukdom (läkemedel som innehåller diltiazem eller verapamil)
- sömnhighet (läkemedel som innehåller modafinil)
- högt blodtryck i lungorna (läkemedel som innehåller bosentan).

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare:

- om du har tankar på eller känslor av att vilja skada dig själv eller ta ditt liv. Självmordstankar och -beteenden är mer sannolikt i början av behandlingen.
- om du får en kombination av feber, svettningar, andfåddhet, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhighet (kan vara tecken på maligt neuroleptikasyndrom).

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Reagila, eller under behandlingen, om du:

- någonsin har upplevt eller börjar uppleva rastlöshet eller oförmåga att sitta stilla. Dessa symtom kan uppkomma tidigt under behandlingen med Reagila. Tala om för din läkare om detta inträffar.
- någonsin har upplevt eller börjar uppleva onormala, ofrivilliga rörelser, oftast i tungan eller ansiktet. Tala om för din läkare om detta inträffar.
- får nedsatt syn. Din läkare kommer att råda dig att besöka en ögonläkare.
- har oregelbundna hjärtslag eller om någon annan i din familj har eller har haft oregelbundna hjärtslag (inklusive så kallad QT-förlängning som ses vid EKG-undersökningar). Tala om för din läkare om du tar andra läkemedel, eftersom de kan orsaka eller förvärra denna EKG-förändring.
- har högt eller lågt blodtryck eller en hjärt-kärlsjukdom. Din läkare kommer behöva kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum.
- upplever yrsel, på grund av blodtrycksfall, som kan göra att du svimmar när du ställer dig upp.
- tidigare har haft blodproppar, eller om någon annan i din familj har haft blodproppar, eftersom läkemedel mot schizofreni förknippas med bildandet av blodproppar.
- tidigare har haft stroke, särskilt om du är äldre eller vet att du har andra riskfaktorer för stroke. Tala omedelbart om för din läkare om du märker några tecken på stroke.
- har demens (förlust av minne och andra mentala förmågor), särskilt om du är äldre.
- har Parkinsons sjukdom.
- har diabetes eller riskfaktorer för diabetes (t.ex. fetma, eller om någon annan i din familj har diabetes). Din läkare kommer behöva kontrollera ditt blodsocker med jämna mellanrum eftersom Reagila kan orsaka en höjning. Tecken på högt blodsocker är överdriven törst, stora mängder urin, ökad aptit och svaghetskänsla.
- tidigare har haft krampanfall eller epilepsi.

Viktökning

Reagila kan orsaka betydande viktökningar vilket kan påverka din hälsa. Din läkare kommer därför att kontrollera din vikt med jämna mellanrum.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas information för denna grupp av patienter.

Andra läkemedel och Reagila

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du får inte ta vissa läkemedel tillsammans med Reagila (se avsnittet "Ta inte Reagila").

Om du tar Reagila tillsammans med vissa läkemedel kan dosen av Reagila eller det andra läkemedlet behöva justeras. Dessa är läkemedel som används för behandling av hjärtsjukdomar och som innehåller digoxin (ett blodförtunnande medel som innehåller dabigatran) eller läkemedel som påverkar dina mentala funktioner.

Reagila med mat, dryck och alkohol

Du ska inte dricka grapefruktjuice samtidigt som du behandlas med Reagila.

Du bör inte dricka alkohol samtidigt som du behandlas med Reagila.

Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Reagila. Även efter att behandlingen är slut måste du fortsätta att använda preventivmetoden i minst 10 veckor efter sista dosen av Reagila. Det beror på att läkemedlet stannar kvar i kroppen ett tag efter det att du tagit den sista dosen.

Graviditet

Du ska inte använda detta läkemedel under graviditet om inte din läkare har sagt åt dig att göra det.

Om din läkare bedömt att du ska ta detta läkemedel under graviditeten, kommer han/hon att noga följa upp barnet efter födseln. Det beror på att följande symtom kan förekomma hos nyfödda barn till mödrar som använt detta läkemedel under den sista trimestern av graviditeten (de tre sista månaderna):

- skakningar, muskelstelhet och/eller muskelsvaghet, sömnlighet, oro, andningsproblem och svårigheter att äta.

Kontakta läkare om ditt barn uppvisar något av dessa symtom.

Amning

Amma inte om du tar Reagila eftersom det kan finnas en risk för barnet. Rådgör med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns en liten eller måttlig risk för att läkemedlet påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner. Dåsighet, yrsel och synproblem kan förekomma under behandlingen med detta läkemedel (se avsnitt 4). Kör inte bil och använd inga maskiner tills du vet att detta läkemedel inte påverkar dig negativt.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg hårda kapslar innehåller allurarött AC (E 129)

Allurarött AC är ett färgämne som kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Reagila

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade startdosen är 1,5 mg en gång per dag. Kapseln ska sväljas. Därefter kan dosen långsamt justeras av läkaren, i steg om 1,5 mg, beroende på hur behandlingen fungerar för dig.

Högsta dos är 6 mg en gång dagligen.

Ta Reagila vid samma tidpunkt varje dag med eller utan mat.

Om du tar ett annat läkemedel mot schizofreni innan du börjar med Reagila kommer din läkare bestämma om du gradvis eller omedelbart ska sluta ta det andra läkemedlet, och hur dosen av Reagila ska justeras. Din läkare kommer också att tala om hur du ska gå tillväga om du ska byta från Reagila till ett annat läkemedel.

Patienter med njur- eller leverproblem

Om du har allvarliga njur- eller leverproblem kanske Reagila inte är lämpligt för dig. Tala med din läkare.

Äldre patienter

Din läkare kommer att noga välja lämplig dos för dina behov.
Reagila ska inte användas av äldre patienter med demens (förlust av minne).

Om du har tagit för stor mängd av Reagila

Om du har tagit för stor mängd Reagila, eller om t.ex. ett barn har fått i sig läkemedlet av misstag, ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka närmaste sjukhus och ta läkemedelsförpackningen med dig. Du kan drabbas av yrsel på grund av lågt blodtryck eller onormala hjärtslag, sömnhet, trötthet, onormala kroppsrörelser och problem med att stå och gå.

Om du har glömt att ta Reagila

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Men om det nästan är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den missade dosen och fortsätta som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Kontakta läkare om du glömmet två eller flera doser.

Om du slutar att ta Reagila

Om du slutar att ta detta läkemedel kommer du gå miste om effekten av läkemedlet. Även om du känner dig bättre ska du inte ändra eller sluta ta din dagliga dos av Reagila, om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om du ändrar eller slutar ta Reagila kan dina sjukdomssymtom komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du märker något av följande symtom ska du **omedelbart** kontakta läkare:

- svår allergisk reaktion med symtom som feber, svullnad i munnen, ansiktet, läpparna eller tungan, andnöd, klåda, hudutslag och ibland blodtrycksfall (*sällsynt biverkning*).
- en kombination av feber, svettningar, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet. Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom (*biverkning hos okänt antal användare*).
- oförklarliga muskelsmärter, muskelkramper eller muskelsvaghet. Dessa symtom kan vara tecken på muskelskador som kan orsaka mycket allvarliga njurproblem (*sällsynt biverkning*).
- om du får blodproppar, särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benet), vilka kan transporteras till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter (*biverkning med okänd frekvens*).
- tankar eller känslor om att skada dig själv eller begå självmord, självmordsförsök (*mindre vanlig biverkning*).

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- rastlöshet och oförmåga att sitta still
- Parkinsonism, ett medicinskt tillstånd som har många olika symtom, däribland minskande eller långsamma kroppsrörelser, långsamhet i tankeförmåga, ryckningar när du böjer armar och ben (kuggghjulsrigiditet), hasande steg, skakningar, minskade eller avsaknad av ansiktsuttryck, muskelstelhet, dregling.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- oro, ångest
- sömnhet, sömnsvårigheter, onormala drömmar, mardrömmar, sömngående
- yrsel
- ofrivilliga vridande rörelser och konstiga kroppsställningar

- kraftig tandgnissling eller hoppresning av käkarna, dregling, ihållande blinkningar som svar på knackningar på pannan (onormal reflex), rörelseproblem, rörelsestörningar i tungan (dessa kallas extrapyramidala symtom)
- dimsyn
- högt blodtryck
- snabba, oregelbundna hjärtslag
- minskad eller ökad aptit
- illamående, kräkningar, förstoppning
- viktökning
- trötthet
- följande kan ses i laborietester:
 - ökad mängd leverenzym
 - ökad halt av kreatinfosfokinase i blodet
 - onormal mängd lipider (t.ex. kolesterol och/eller fett) i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- depression
- plötslig och svår förvirring
- känsla av att det snurrar
- obehaglig, onormal känsla av beröring
- dåsighet, brist på energi eller ett bristande intresse för att göra saker
- ofrivilliga rörelser, oftast i tungan eller ansiktet. Detta kan visa sig efter kortvarig eller långvarig användning.
- minskad eller ökad sexlust, erektionsproblem
- ögonirritation, högt tryck i ögat, nedsatt syn
- problem att fokusera när du ska se på långt respektive nära håll
- lågt blodtryck
- onormalt EKG, onormala nervimpulser i hjärtat
- långsam, oregelbunden hjärtfrekvens
- hicka
- halsbränna
- törst
- smärta när du kissar
- att kissa onormalt ofta och mycket
- klåda, utslag
- diabetes
- följande kan ses i laborietester:
 - onormal natriumhalt i blodet
 - ökad blodglukos (blodsocker), ökat gallpigment (bilirubin) i blodet
 - anemi (minskad mängd röda blodkroppar)
 - ökad mängd av en typ av vita blodkroppar
 - minskad halt av tyreostimulerande hormon (TSH) i blodet.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- krampanfall
- minnesförlust, förlorad talförmåga
- ögonbesvär i starkt ljus
- grumling av linsen i ögat som leder till nedsatt syn (grå starr)
- svårigheter att svälja
- minskad mängd av en typ av vita blodkroppar, vilket kan göra dig mer mottaglig för infektioner
- nedsatt funktion av sköldkörteln.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

- leverinflammation (smärta i övre högra delen av buken, guldfärgning av ögon och hud, svaghet,

feber).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Reagila ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. och EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kariprazin.
Reagila 1,5 mg: En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 1,5 mg kariprazin.
Reagila 3 mg: En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 3 mg kariprazin.
Reagila 4,5 mg: En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 4,5 mg kariprazin.
Reagila 6 mg: En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 6 mg kariprazin.
- Övriga innehållsämnen är:
Reagila 1,5 mg hårda kapslar: pregelatinerad stärkelse (majs), magnesiumstearat, titandioxid (E 171), gelatin, svart bläck (shellack, svart järnoxid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroxid).
Reagila 3 mg hårda kapslar: pregelatiniserad stärkelse (majs), magnesiumstearat, allurarött AC (E 129), briljantblått FCF (E 133), titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), gelatin, svart bläck (shellack, svart järnoxid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroxid) (se även avsnitt 2).
Reagila 4,5 mg hårda kapslar: pregelatiniserad stärkelse (majs), magnesiumstearat, allurarött AC (E 129), briljantblått FCF (E 133), titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), gelatin, vitt bläck (shellack, titandioxid (E 171), propylenglykol, simetikon).
Reagila 6 mg hårda kapslar: pregelatiniserad stärkelse (majs), magnesiumstearat, briljantblått FCF (E 133), allurarött AC (E 129), titandioxid (E 171), gelatin, svart bläck (shellack, svart järnoxid (E 172), propylenglykol, kaliumhydroxid).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Reagila 1,5 mg hårda kapslar: Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med vit ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 1,5" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vitt till gulvitt pulver.

- Reagila 3 mg hårda kapslar: Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 3" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vitt till gulvitt pulver.
- Reagila 4,5 mg hårda kapslar: Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och grön ogenomskinlig underdel märkt med "GR 4,5" i vitt på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vitt till gulvitt pulver.
- Reagila 6 mg hårda kapslar: Storlek 3 (längd ca 15,9 mm) hård gelatinkapsel med lila ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 6" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vitt till gulvitt pulver.

Kapslarna är förpackade i transparent hård PVC/PE/PVDC-blister, värmeförseglad med hård baksida av aluminiumfolie. Blister är förpackade i en ask av kartong.

Reagila 1,5 mg och Reagila 3 mg hårda kapslar finns i förpackningsstorlekar innehållande 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 hårda kapslar.

Reagila 4,5 mg och Reagila 6 mg hårda kapslar finns i förpackningsstorlekar innehållande 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 eller 98 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Recordati BV
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 676 353 0 262

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Du kan få ytterligare och uppdaterad information om detta läkemedel genom att skanna QR-koden nedan och på ytterkartongen med hjälp av en smarttelefon.

Samma information finns även på följande webbadress: www.reagila.com

'Infoga QR-kod' + www.reagila.com

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.