

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Reagila 1,5 mg kapsel, hard

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

### Reagila 3 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 3 mg kariprazin.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

### Reagila 4,5 mg kapsel, hard

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

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

### Reagila 6 mg kapsel, hard

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 6 mg kariprazin.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

### Reagila 1,5 mg kapsel, hard

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

### Reagila 3 mg kapsel, hard

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

#### Reagila 4,5 mg kapsel, hard

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

#### Reagila 6 mg kapsel, hard

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

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Reagila er indisert for behandling av schizofreni hos voksne pasienter.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

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

#### *Bytte fra andre antipsykotika til kariprazin*

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

#### *Bytte til andre antipsykotika fra kariprazin*

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

#### Spesiell populasjon

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

#### *Eldre*

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

#### *Pediatrik populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt 4.5). Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-induktorer (se pkt 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Selv mordstanker og -atferd

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

#### Akatisi, rastløshet

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

#### Tardiv dyskinesi

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

#### Parkinsons sykdom

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

#### Okulære symptomer/katarakt

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

### Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)

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

### Anfall og kramper

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

### Eldre pasienter med demens

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

### Risiko for cerebrovaskulær hendelse (CVA)

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

### Kardiovaskulære sykdommer

#### *Blodtrykksendringer*

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

#### *Endringer i EKG*

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

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

#### *Venøs tromboembolisme (VTE)*

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

### Hyperglykemi og diabetes mellitus

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

#### Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke svært effektiv prevensjon ved bruk av kariprazin og i minst 10 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5 og 4.6). Kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning, bør tilføye en sekundær barrieremetode.

#### Vektendringer

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

#### Hjelpestoffer

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Potensial for at andre legemidler påvirker kariprazin

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

##### *CYP3A4-hemmere*

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

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

##### *CYP3A4-induktorer*

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

##### *CYP2D6-hemmere*

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

#### Potensial for at kariprazin påvirker andre legemidler

##### *P-glykoprotein-(P-gp)-substrater*

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

### *Hormonelle prevensjonsmidler*

Da det foreløpig ikke er kjent om kariprazin kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning, bør kvinner som bruker slike hormonelle prevensjonsmidler tilføye en sekundær barrieremetode.

### Farmakodynamiske interaksjoner

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner skal rådes til ikke å bli gravide mens de bruker Reagila. Kvinnelige pasienter i fertil alder skal bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling og i minst 10 uker etter siste dose med Reagila. Da det foreløpig ikke er kjent om kariprazin kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler med systemisk virkning, bør kvinner som bruker slike hormonelle prevensjonsmidler tilføye en sekundær barrieremetode (se pkt. 4.5).

### Graviditet

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

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

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

### Amming

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

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

### Tabell over bivirkninger

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

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

### **Legemiddelbivirkninger som forekommer hos pasienter med schizofreni**

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



<b>MedDRA Organklasse- system</b>	<b>Svært vanlige (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vanlige (<math>\geq 1/100</math> til &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanlige (<math>\geq 1/1000</math> til &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Sjeldne (<math>\geq 1/10\ 000</math> til &lt; <math>1/1000</math>)</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Øyesykdommer</b>		Tåkesyn	Øyeirritasjon Økt intraokulært trykk Akkommo- dasjonsforstyr- elser Redusert skarpsyn	Fotofobi Katarakt	
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			Vertigo		
<b>Hjertesykdom- mer</b>		Takyarytmi	Lednings- forstyrrelser i hertet Bradyarytmi QT-forlengelse på EKG Unormal T- bølge på EKG		
<b>Karsykdommer</b>		Hypertensjon	Hypotensjon		
<b>Sykdommer i respirasjonsorg- aner, thorax og mediastinum</b>			Hikke		
<b>Gastrointestina- le sykdommer</b>		Kvalme Forstoppelse Oppkast	Gastro- øsofageal reflukssykdom	Dysfagi	
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Økning i leverenzymmer	Forhøyet bilirubin i blodet		Toksisk hepatitt
<b>Hud- og underhudssyk- dommer</b>			Kløe Utslett		
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		Forhøyet nivå av kreatinfosfo- kinase i blodet		Rabdomyolyse	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			Dysuri Pollakisuri		
<b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>					Neonatalt legemiddel- abstinens- syndrom (se pkt. 4.6)
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrerings- stedet</b>		Fatigue	Tørste		

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

<sup>2</sup>Akatisi: Akatisi, psykomotorisk hyperaktivitet, rastløshet

<sup>3</sup>Parkinsonisme: Akinesi, bradykinesi, bradyfreni, tannhjulsrigiditet, ekstrapyramidal lidelse, gangforstyrrelser, hypokinesi, leddstivhet, tremor, maskelignende ansiktsuttrykk, muskelstivhet, stivhet i muskler og skjelett, nakkestivhet, parkinsonisme

<sup>4</sup>Dystoni: Blefarospasme, dystoni, muskelstramhet, oromandibulær dystoni, torticollis, kjevesperre

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

<sup>6</sup>Dyskinesi: Koreoatetose, dyskinesi, grimaser, okulogyrisk krise, utstrakt tunge

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Uklar linse/katarakt*

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

### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

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

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

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

### *Venøs tromboembolisme (VTE)*

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

### *Forhøyede levertransaminaser*

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

### *Vektendringer*

I kortvarige studier var det en litt høyere gjennomsnittlig kroppsvektøkning i kariprazingruppen enn i placebogruppen; henholdsvis 1 kg og 0,3 kg. I den langvarige studien av vedlikeholdseffekt var det ingen klinisk relevant forskjell i endringen av kroppsvekt fra baseline til slutten av behandlingen (1,1 kg for kariprazin og 0,9 kg for placebo). I den åpne fasen av studien utviklet 9,0 % av pasientene behandlet med kariprazin i 20 uker potensielt klinisk signifikant (PCS) vektøkning (definert som

økning  $\geq 7$  %), mens i løpet av den dobbeltblindede fasen opplevde 9,8 % av pasientene som fortsatte behandlingen med kariprazin PCS-vektøkning versus 7,1 % av pasientene som var randomiserte til placebo etter 20 ukers behandling med kariprazin i den åpne fasen. I studien av negative symptomer var gjennomsnittlig endring av kroppsvekt -0,3 kg for kariprazin og +0,6 kg for risperidon, og PCS-vektøkning ble observert hos 6 % i kariprazingruppen og 7,4 % i risperidongruppen.

#### *QT-forlengelse*

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

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

### Behandling av overdosering

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til kariprazin er ikke fullt ut kjent. Imidlertid kan den terapeutiske effekten av kariprazin bli mediert ved en kombinasjon av partiell agonist-aktivitet på dopamin D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>- (Ki-verdier på henholdsvis 0,085-0,3 nM versus 0,49-0,71 nM) og serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer (Ki-verdier på 1,4-2,6 nM) og antagonist-aktivitet på serotonin 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- og histamin H<sub>1</sub>-reseptorer (Ki-verdier på henholdsvis 0,58-1,1 nM, 18,8 nM og 23,3 nM). Kariprazin har lav affinitet til serotonin 5-HT<sub>2C</sub>-reseptorer og adrenerge  $\alpha$ 1-reseptorer (Ki-verdier på henholdsvis 134 nM og 155 nM). Kariprazin har

ingen målbar affinitet til kolinerge muskarinreseptorer ( $IC_{50} > 1000$  nM). De to viktigste metabolittene, desmetylkariprazin og didesmetylkariprazin har en tilsvarende *in vitro* reseptorbinding og funksjonell aktivitetsprofil som modersubstansen.

### Farmakodynamiske effekter

Prekliniske studier *in vivo* viste at kariprazin bindes til D<sub>3</sub>-reseptorer i samme grad som D<sub>2</sub>-reseptorer ved farmakologisk effektive doser. Det er en doseavhengig binding til dopamin D<sub>3</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer i hjernen (med særlig binding i områder med høyere D<sub>3</sub>-uttrykk) hos pasienter med schizofreni innenfor det terapeutiske doseområdet for kariprazin i 15 dager.

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

### Klinisk effekt

#### *Effekt ved korttidsbruk*

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

**Tabell 1. Endringer i PANSS totalscore fra baseline til uke 6 i studier på akutt forverring av schizofreni —ITT-populasjon**

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

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*
<b>RGH-MD-05 (n = 439)</b>				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 til 6 mg/dag	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	<b>0,0029</b>
Kariprazin 6 til 9 mg/dag	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

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

\*sammenlignet med placebo

#### *Effekt ved langtidsbruk*

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

#### *Effekt ved hovedsakelig negative symptomer på schizofreni*

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

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

Både kariprazin- og risperidon-pasientgruppene har vist statistisk signifikant forbedring i endringen fra baseline for den primære effektparameteren, PANSS faktorscore for negative symptomer (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Det ble imidlertid observert en statistisk signifikant forskjell (p = 0,002) til fordel for kariprazin foran risperidon fra uke 14 og utover (tabell 2). Både kariprazin- og risperidon-pasientgruppene har vist statistisk signifikant forbedring i endring fra baseline for den sekundære effektparameteren, totalscore i «Personal and Social Performance» (PSP) (p < 0,001). Det ble imidlertid observert en statistisk signifikant forskjell (p = 0,001) til fordel for kariprazin foran risperidon fra uke 10 og utover (tabell 2).

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

**Tabell 2 Sammenheng av resultater i studien RGH-188-005**

Effektparameter	Kariprazin LS gj.sn.	Risperidon- LS gj.sn.	Anslått behandlings- forskjell	95 % KI	p-verdi
PANSS-FSNS ved baseline	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS ved	18,5	19,6	-	-	-

uke 26					
PANSS-FSNS Cfb til uke 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Total PSP ved baseline	48,8	48,2	-	-	-
Total PSP ved uke 26	64,0	59,7	-	-	-
Total PSP Cfb til uke 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Cfb = endring fra baseline

### *Pediatrik populasjon*

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kariprazin i den pediatrike populasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

### Absorpsjon

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

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

Kariprazin kan administreres med eller uten mat.

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

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

### Linearitet

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

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Modellering med populasjonsfarmakokinetikk ble utført ved bruk av data fra pasienter som ble inkludert i det kliniske programmet for schizofreni/kariprazin med ulike nivåer av nyrefunksjon, inkludert normal nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl)  $\geq$  90 ml/minutt), lett (CrCl 60 - 89 ml/minutt) og moderat (CrCl 30 - 59 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom plasmaclearance av kariprazin og kreatininclearance. Kariprazin har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig (CrCl < 30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

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

#### *Alder, kjønn og etnisitet*

I populasjonsfarmakokinetikk-analysen var det ingen klinisk relevant forskjell i de farmakokinetiske parametrene (AUC og  $C_{max}$  ved summen av kariprazin og dets viktigste aktive metabolitter) basert på alder, kjønn og etnisitet. Denne analysen omfattet 2844 pasienter med ulik etnisitet og 536 pasienter i

alderen 50 – 65 år. Av de 2844 pasientene var 933 kvinner (se pkt. 4.2). Data på eldre pasienter over 65 år er begrenset.

#### *Røyking*

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

#### Kariprazins potensial for innvirkning på andre legemidler

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

Hos hannrotte ble det observert redusert fertilitet og drektighet ved klinisk relevante eksponeringer, basert på mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate. Det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos hannrotte ved eksponeringer på opptil 4,8 ganger den kliniske eksponeringen av MRHD.

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**



## 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

### Kapselinnhold

Stivelse (mais), pregelatinisert  
Magnesiumstearat

### Kapselskall (1,5 mg kapsel)

Titandioksid (E 171)  
Gelatin

### Kapselskall (3 mg kapsel)

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

### Kapselskall (4,5 mg kapsel)

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

### Kapselskall (6 mg kapsel)

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

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

Skjellakk  
Svart jernoksid (E 172)  
Propylenglykol  
Kaliumhydroksid

### Blekk (hvitt: 4,5 mg kapsel)

Skjellakk  
Titandioksid (E 171)  
Propylenglykol  
Simetikon

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

5 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

##### Reagila 1.5 mg og Reagila 3 mg harde kapsler

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

##### Reagila 4,5 mg og Reagila 6 mg harde kapsler

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1209/001-040

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

13. juli 2017

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

brettet eske

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 1,5 mg kapsel, hard  
kariprazin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

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

### 5. SMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

reagila 1,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.\*

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



**MENNESKER**

---

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**blisterfolie**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reagila 1,5 mg kapsel, hard  
kariprazin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

brettet eske

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reagila 3 mg kapsel, hard  
kariprazin

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 3 mg kariprazin.

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

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

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

reagila 3 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.\*

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**blisterfolie**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reagila 3 mg kapsel, hard  
kariprazin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

brettet eske

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 4,5 mg kapsel, hard  
kariprazin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

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

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

reagila 4,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.\*



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

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**blisterfolie**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reagila 4,5 mg kapsel, hard  
kariprazin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

brettet eske

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Reagila 6 mg kapsel, hard  
kariprazin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kariprazinhydroklorid som tilsvarer 6 mg kariprazin.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

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

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

QR-kode skal inkluderes  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

reagila 6 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.\*

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**blisterfolie**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Reagila 6 mg kapsel, hard  
kariprazin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gedeon Richter Plc.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

kariprazin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Reagila er og hva det brukes mot**

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

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Reagila**

**Bruk ikke Reagila:**

- dersom du er allergisk overfor kariprazin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du bruker legemidler til behandling av:
  - hepatitt forårsaket av hepatitt C-virus (legemidler som inneholder boseprevir og telaprevir)
  - bakterieinfeksjoner (legemidler som inneholder klaritromycin, telitromycin, erytromycin og nafcillin)
  - tuberkulose (legemidler som inneholder rifampicin)
  - HIV-infeksjoner (legemidler som inneholder kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir,



- sakinavir, efavirenz og etravirin)
- soppinfeksjoner (legemidler som inneholder itrakonazol, posakonazol, vorikonazol og flukonazol)
- Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol (legemidler som inneholder ketokonazol)
- depresjon (urtemedisiner som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) og legemidler som inneholder nefazodon)
- epilepsi og krampeanfoll (legemidler som inneholder karbamazepin, fenobarbital og fenytoin)
- hjertesykdom (legemidler som inneholder diltiazem og verapamil)
- søvnighet (legemidler som inneholder modafinil)
- høyt blodtrykk i lungene (legemidler som inneholder bosentan).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Ta umiddelbart kontakt med legen din:

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

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

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

### Vektøkning

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

### Prevensjon

Kvinner i fruktbar alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Reagila og i minst 10 uker etter at behandlingen er avsluttet. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør en såkalt barrieremetode (f.eks. kondom eller pessar) også brukes. (Se avsnittet "Graviditet og amming").

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Reagila**

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

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

Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør en såkalt barrieremetode også brukes (se avsnittet "Se avsnittet "Graviditet og amming" nedenfor).

### **Inntak av Reagila sammen med mat, drikke og alkohol**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice under behandling med Reagila.

Unngå inntak av alkohol mens du bruker Reagila.

### **Graviditet og amming**

#### Kvinner i fruktbar alder

Kvinner i fruktbar alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Reagila. Selv etter at behandlingen stanses, skal prevensjon brukes i minst 10 uker etter den siste Reagila-dosen. Dette kommer av at legemidlet vil forbli i kroppen din en tid etter at den siste dosen ble tatt. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, bør en såkalt barrieremetode (f.eks. kondom eller pessar) også brukes. Spør legen om egnede valg av prevensjonsmetoder.

#### Graviditet

Ikke ta dette legemidlet mens du er gravid med mindre legen din har fortalt deg at skal gjøre det.

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

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

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

#### Amming

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

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

Allurarød AC er et fargestoff som kan forårsake allergiske reaksjoner.

## **3. Hvordan du bruker Reagila**

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

Den anbefalte startdosen er 1,5 mg én gang daglig via munnen. Deretter kan dosen langsomt justeres av legen din i trinn på 1,5 mg, avhengig av hvordan behandlingen virker for deg. Maksimal dose bør ikke overstige 6 mg én gang daglig.

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

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

#### Pasienter med nyre- eller leverproblemer

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

#### Eldre pasienter

Legen din vil nøye velge riktig dose for dine behov.

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

#### **Dersom du tar for mye av Reagila**

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

#### **Dersom du har glemt å ta Reagila**

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

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

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

#### **Dersom du avbryter behandling med Reagila**

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

Kontakt lege **umiddelbart** hvis du får:

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

## Andre bivirkninger

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

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

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

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

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

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

- anemi (reduisert antall røde blodceller)
- økt antall av en type hvite blodceller
- redusert nivå av tyreoidestimulerende hormon (TSH) i blodet

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

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

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

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Reagila**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevar blisterpakningen i ytteresken for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Reagila**

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

kaliumhydroksid).

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

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

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

### **Hvordan Reagila ser ut og innholdet i pakningen**

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

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

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
Recordati BVBA  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

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

**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)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

**Luxembourg/Luxemburg**

Recordati BVBA  
Tél/Tel: + 32 2 46101 36 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Recordati BVBA  
Tel: + 32 2 46101 36 (België)

**Norge**

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

**Österreich**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470 (Deutschland)

**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**

Recordati Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: + 44 1491 576336

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>**

**Andre informasjonskilder**

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

Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende URL: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

‘QR-kode skal inkluderes’ + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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