

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Reagila 1,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 1,5 mg Cariprazin.

### Reagila 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 3 mg Cariprazin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0003 mg Allurarot (E 129).

### Reagila 4,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Cariprazin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0008 mg Allurarot (E 129).

### Reagila 6 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 6 mg Cariprazin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0096 mg Allurarot (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

### Reagila 1,5 mg Hartkapseln

Hartgelatine kapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem weißen, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 1.5“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

### Reagila 3 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 3“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

### Reagila 4,5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Oberteil und einem grünen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 4.5“ auf dem Kapselunterteil in weißer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

### Reagila 6 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapsel „Größe 3“ (Länge etwa 15,9 mm) mit einem violetten, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 6“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Reagila wird zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten angewendet.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Cariprazin beträgt 1,5 mg einmal täglich. Anschließend kann die Dosis, sofern erforderlich, langsam in 1,5-mg-Schritten bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag gesteigert werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten werden Änderungen der Dosis über mehrere Wochen hinweg nicht vollständig im Plasma widerspiegelt. Die Patienten sind nach dem Beginn der Behandlung mit Cariprazin sowie nach jeder Änderung der Dosis mehrere Wochen lang in Hinblick auf Nebenwirkungen und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Umstellung von anderen Antipsychotika auf Cariprazin*

Bei der Umstellung von einem anderen Antipsychotikum auf Cariprazin ist eine sukzessive Kreuztitration in Betracht zu ziehen, wobei die vorherige Behandlung sukzessive abgesetzt und gleichzeitig die Behandlung mit Cariprazin eingeleitet wird.

#### *Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum*

Bei der Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum ist keine sukzessive Kreuztitration erforderlich; die Behandlung mit dem neuen Antipsychotikum wird in der geringsten Dosis initiiert, während Cariprazin gleichzeitig abgesetzt wird. Es gilt zu beachten, dass die Plasmakonzentration von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten in ungefähr 1 Woche um 50 % abnimmt (siehe Abschnitt 5.2).

### Besondere Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq 30$  ml/min und  $< 89$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (CrCl  $< 30$  ml/min) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin wird bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz

nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 5–9) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 10–15) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin wird bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Die verfügbaren Daten zu älteren Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren, die mit Cariprazin behandelt wurden, reichen nicht aus, um bestimmen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere Patienten oder nicht (siehe Abschnitt 5.2). Bei der Wahl der Dosis für ältere Patienten ist erhöhte Vorsicht geboten.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Reagila ist zum Einnehmen bestimmt und wird einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Die Möglichkeit von Suizidalität (Suizidgedanken, Suizidversuch, vollendeter Suizid) gehört zu psychotischen Erkrankungen. Sie wird im Allgemeinen frühzeitig nach dem Beginn oder Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet. Bei Patienten mit hohem Risiko sollte die antipsychotische Therapie von einer engmaschigen Überwachung begleitet werden.

#### Akathisie, Unruhe

Eine häufig auftretende Nebenwirkung von Antipsychotika ist Akathisie und Unruhe. Bei Akathisie handelt es sich um eine Bewegungsstörung, die charakterisiert ist durch ein Gefühl innerer Unruhe und ein zwingendes Bedürfnis, ständig in Bewegung zu bleiben, sowie durch Handlungen wie Wippen im Stand oder im Sitzen, Heben der Füße wie beim Gehen auf der Stelle und das Übereinanderschlagen und wieder Nebeneinanderstellen der Beine im Sitzen. Da Cariprazin Akathisie und Unruhe hervorruft, sollte es bei Patienten, die anfällig für eine Akathisie sind oder bereits Symptome einer Akathisie zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Akathisie tritt frühzeitig während der Behandlung auf. Aus diesem Grund ist eine engmaschige Überwachung während der ersten Behandlungsphase wichtig. Zu den Präventivmaßnahmen gehört eine langsame Auftitrierung; zu den Behandlungsmaßnahmen gehören eine langsame Herabtitrierung von Cariprazin oder Anti-EPS-Arzneimittel. Die Dosis kann auf der Grundlage des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit verändert werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Tardive Dyskinesie

Bei der tardiven Dyskinesie handelt es sich um ein Syndrom, das bei Patienten unter antipsychotischer Behandlung auftreten kann, bei dem es zu potenziell irreversiblen, rhythmischen, unwillkürlichen Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts kommt. Sollten Zeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie bei einem mit Cariprazin behandelten Patienten auftreten, sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

#### Parkinson-Krankheit

Bei der Verordnung für Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die zugrundeliegende Erkrankung und die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlechtern. Bei der Verordnung von Cariprazin für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

#### Augensymptome/Katarakt

In den präklinischen Studien zu Cariprazin wurde bei Hunden Linsentrübung/Katarakt festgestellt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Ein Kausalzusammenhang zwischen Linsenveränderungen/Katarakten in Studien am Menschen und der Anwendung von Cariprazin konnte nicht hergestellt werden. Dennoch sollte Patienten, die Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einem Katarakt in Zusammenhang stehen, zu einer ophthalmologischen Untersuchung geraten werden und die Weiterführung der Behandlung sollte neu evaluiert werden.

#### Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um einen potenziell tödlichen Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel im Serum, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Zeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Entwickelt ein Patient Zeichen und Symptome, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne die weiteren klinischen Manifestationen eines MNS, muss Cariprazin sofort abgesetzt werden.

#### Krampfanfälle und Konvulsionen

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herabsetzen, sollte Cariprazin mit Vorsicht angewendet werden.

#### Ältere Patienten mit Demenz

Cariprazin wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht und wird zur Behandlung von älteren Patienten mit Demenz aufgrund des erhöhten Gesamtmortalitätsrisikos nicht empfohlen.

#### Schlaganfallrisiko

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen zu atypischen Antipsychotika wurde bei der Demenz-Population ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko bei anderen Antipsychotika oder anderen Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Cariprazin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

##### *Veränderungen des Blutdrucks*

Cariprazin kann orthostatische Hypotonie sowie Hypertonie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Cariprazin sollte bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, die für Veränderungen des Blutdrucks prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht werden.

#### *Veränderungen im EKG*

Bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, kann es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommen.

In einer klinischen Prüfung zur Beurteilung der Verlängerung des QT-Intervalls wurde unter Cariprazin im Vergleich mit Placebo keine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden nur wenige, nicht schwerwiegende, Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls unter Cariprazin beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte Cariprazin bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Familienanamnese sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen könnten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Venöse Thromboembolie (VTE)*

In Zusammenhang mit antipsychotischen Arzneimitteln wurden Fälle von venöser Thromboembolie berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Cariprazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

#### Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Bei Patienten mit der gesicherten Diagnose Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus in der Familienanamnese), bei denen die Behandlung mit atypischen Antipsychotika begonnen wird, sollte der Serumglukosespiegel überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurden unter Cariprazin glukosebezogene Nebenwirkungen beschrieben (siehe Abschnitt 5.1).

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Cariprazin sowie mindestens 10 Wochen nach dem Behandlungsende äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

#### Veränderungen des Körpergewichts

Bei der Anwendung von Cariprazin wurde eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet. Bei den Patienten sollte regelmäßig das Gewicht überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Sonstige Bestandteile

Reagila 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enthalten Allurarot (E 129), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Cariprazin

Der Metabolismus von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR) findet hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2D6 vermittelt statt.

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, rief bei der kurzzeitigen gleichzeitigen Anwendung (über 4 Tage) einen Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin (Summe aus Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten) auf das Zweifache hervor, und zwar bei Berücksichtigung der ungebundenen oder der ungebundenen plus der gebundenen Anteile.

Aufgrund der langen Halbwertszeit der aktiven Anteile von Cariprazin ist bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung ein weiterer Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin zu erwarten. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Der Konsum von Grapefruitsaft sollte vermieden werden.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken und moderaten CYP3A4-Induktoren kann zu einer erheblichen Verringerung der Gesamt-Cariprazinexposition führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *CYP2D6-Inhibitoren*

CYP2D6-vermittelte Stoffwechselwege spielen bei der Metabolisierung von Cariprazin nur eine geringe Rolle, der Hauptweg verläuft über CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Daher haben CYP2D6-Inhibitoren vermutlich keine klinisch relevante Wirkung auf den Metabolismus von Cariprazin.

#### Möglicher Einfluss von Cariprazin auf andere Arzneimittel

##### *P-Glykoprotein(P-gp)-Substrate*

Bei Cariprazin handelt es sich in seiner theoretischen maximalen intestinalen Konzentration *in vitro* um einen P-gp-Inhibitor. Die klinischen Konsequenzen dieser Wirkung sind noch nicht vollumfänglich klar, die Anwendung von P-gp-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, wie Dabigatran und Digoxin, könnte jedoch eine zusätzliche Überwachung und Dosisanpassung erforderlich machen.

##### *Hormonelle Kontrazeptiva*

Derzeit ist nicht bekannt, ob Cariprazin die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva möglicherweise herabsetzt. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der primären Wirkung von Cariprazin auf das zentrale Nervensystem sollte Reagila in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht angewendet werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter muss mitgeteilt werden, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Reagila vermieden werden muss. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis Reagila äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Cariprazin die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva möglicherweise herabsetzt. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cariprazin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Fehlbildungen bei Ratten, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Reagila während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Kontrazeptiva anwenden, wird nicht empfohlen. Aufgrund der langsamen Eliminierung der aktiven Anteile sollte nach dem Absetzen der Cariprazinbehandlung mindestens 10 Wochen lang eine Kontrazeption erfolgen.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Cariprazin) exponiert waren, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, u. a. extrapyramidale Symptome und/oder Absetzerscheinungen, die in Bezug auf ihren Schweregrad und ihre Dauer nach der Geburt variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Diese Komplikationen waren unterschiedlichen Schweregrads. Während die Symptome in manchen Fällen selbstlimitierend waren, mussten die Neugeborenen in anderen Fällen intensivmedizinisch behandelt werden und für längere Zeit stationär bleiben. Neugeborene sollten daher sorgfältig überwacht werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cariprazin oder seine aktiven Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Cariprazin und seine Metaboliten wurden bei Ratten während der Sägezeit in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cariprazin unterbrochen werden.

#### Fertilität

Die Wirkung von Cariprazin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In Studien an Ratten wurden geringere weibliche Fertilitäts- und Konzeptionsindizes beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cariprazin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass die Behandlung mit Reagila auf sie keinen negativen Einfluss hat.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Cariprazin im Dosisbereich (1,5–6 mg) waren Akathisie (19 %) und Parkinsonismus (17,5 %). Die meisten Ereignisse waren leichten bis mittleren Schweregrads.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auf Grundlage gepoolter Daten aus Studien zu Cariprazin bei Schizophrenie sind nach Systemorganklasse und unter Verwendung der bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms) dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit sortiert, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird und die folgenden Kategorien verwendet werden: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Schizophrenie

Systemorgan- klasse gemäß MedDRA	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Anämie Eosinophilie	Neutropenie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeit	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			Thyreotropin im Blut erniedrigt	Hypothyreose	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Gewichtszunahme Appetit vermindert Appetitsteigerung Dyslipidämie	Anomaler Natriumspiegel im Blut Erhöhter Glukosespiegel im Blut Diabetes mellitus		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlafstörung <sup>n1</sup> Angst	Suizidales Verhalten Delirium Depression Libido vermindert Libido gesteigert Erektile Dysfunktion		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Akathisie <sup>2</sup> Parkinsonismus <sup>3</sup>	Sedierung Schwindelgefühl Dystonie <sup>4</sup> Sonstige extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen <sup>5</sup>	Lethargie Dysästhesie Dyskinesie <sup>6</sup> Tardive Dyskinesie	Krampfanfälle/ Konvulsion Amnesie Aphasie	Malignes neuroleptisches Syndrom
<b>Augenerkrankungen</b>		verschwommenes Sehen	Augenreizung Intraokulärer Druck erhöht Akkommoda-	Photophobie Katarakt	

<b>Systemorgan- klasse gemäß MedDRA</b>	<b>Sehr häufig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Häufig (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Gelegentlich (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Selten (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt; <math>1/1.000</math>)</b>	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b>
			tionsfehler Sehschärfe vermindert		
<b>Erkrankunge n des Ohrs und des Labyrinths</b>			Vertigo		
<b>Herz- erkrankungen</b>		Tachyarrhythm ie	Erkrankungen des Reizleitungs- systems Bradyarrhythm ie Elektrokardio- gramm QT- Verlängerung Elektrokardio- gramm T- Welle anomal		
<b>Gefäß- erkrankungen</b>		Hypertonie	Hypotonie		
<b>Erkrankunge n der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Schluckauf		
<b>Erkrankunge n des Gastro- intestinaltrakt s</b>		Übelkeit Obstipation Erbrechen	Gastroöso- phageale Reflux- erkrankung	Dysphagie	
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>		Leberenzyme erhöht	Bilirubin im Blut erhöht		Toxische Hepatitis
<b>Erkrankunge n der Haut und des Unterhautzell- gewebes</b>			Pruritus Ausschlag		
<b>Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</b>		Kreatin- phosphokinase im Blut erhöht		Rhabdomyolys e	
<b>Erkrankunge n der Nieren und Harnwege</b>			Dysurie Pollakisurie		
<b>Schwanger- schaft, Wochenbett und perinatale</b>					Arzneimittel- entzugssyndro m des Neugeborenen

Systemorgan- klasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
<b>Erkrankungen</b>					(siehe Abschnitt 4.6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort</b>		Ermüdung	Durst		

<sup>1</sup>Schlafstörungen: Schlaflosigkeit, abnorme Träume/Alptraum, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Dyssomnie, Hypersomnie, Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Alptraum, Schlafstörungen, Schlafwandeln, vorzeitiges Erwachen

<sup>2</sup>Akathisie: Akathisie, psychomotorische Hyperaktivität, Unruhe

<sup>3</sup>Parkinsonismus: Akinesie, Bradykinesie, Bradyphrenie, Negro-Zeichen, extrapyramidale Erkrankung, Gangstörung, Hypokinesie, Gelenksteife, Tremor, Maskengesicht, Muskelrigidität, muskuloskeletale Steifigkeit, Nackenrigidität, Parkinsonismus

<sup>4</sup>Dystonie: Blepharospasmus, Dystonie, Muskelspannung, oro-mandibuläre Dystonie, Torticollis, Trismus

<sup>5</sup>Sonstige extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen: Gleichgewichtsstörung, Bruxismus, Sabbern, Dysarthrie, Gangabweichung, Glabellareflex anomal, Hyporeflexie, Bewegungsstörung, Syndrom der ruhelosen Beine, Hypersalivation, Störung der Zungenbeweglichkeit

<sup>6</sup>Dyskinesie: Chorea, Dyskinesie, Grimassieren, Blickkrampf, Hervorstehen der Zunge

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Linsentrübung/Katarakt*

In präklinischen Studien wurde das Auftreten von Katarakten unter Cariprazin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Daher wurden die Patienten in den klinischen Studien engmaschig mittels Spaltlampenuntersuchung auf das Auftreten eines Katarakts überwacht und Patienten mit bestehenden Katarakten wurden ausgeschlossen. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Cariprazin bei Schizophrenie wurden nur wenige Katarakt-Fälle gemeldet (13/3192; 0,4 %) und diese waren durch geringfügige Linsentrübungen und keine Beeinträchtigung des Sehvermögens gekennzeichnet. Bei einigen dieser Patienten lagen Störfaktoren vor. Das am häufigsten berichtete okuläre unerwünschte Ereignis war verschwommenes Sehen (Placebo: 1/683; 0,1 %, Cariprazin: 22/2048; 1,1 %).

#### *Extrapyramidale Symptome (EPS)*

In den Kurzzeitstudien wurden bei den Patienten folgende EPS-Inzidenzen beobachtet: 27 % (Cariprazin), 11,5 % (Placebo), 30,7 % (Risperidon), 15,1 % (Aripiprazol). Akathisie wurde bei 13,6 % (Cariprazin), 5,1 % (Placebo), 9,3 % (Risperidon) und 9,9 % (Aripiprazol) der Patienten gemeldet. Parkinsonismus trat bei 13,6 % (Cariprazin), 5,7 % (Placebo), 22,1 % (Risperidon) und 5,3 % (Aripiprazol) der Patienten auf. Dystonie wurde bei 1,8 % (Cariprazin), 0,2 % (Placebo), 3,6 % (Risperidon) und 0,7 % (Aripiprazol) der Patienten beobachtet.

Im placebokontrollierten Teil der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung traten bei 13,7 % der Patienten der Cariprazin-Gruppe EPS auf, im Vergleich zu 3,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe. Akathisie wurde bei 3,9 % der mit Cariprazin behandelten Patienten im Vergleich zu 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe gemeldet. Parkinsonismus trat bei 7,8 % der Cariprazin-Gruppe und bei 1,0 % der Placebo-Gruppe auf.

In der Studie zur Negativsymptomatik wurden bei 14,3 % der Patienten der Cariprazin-Gruppe und bei 11,7 % der mit Risperidon behandelten Patienten EPS berichtet. Akathisie wurde bei 10,0 % der mit Cariprazin behandelten Patienten und bei 5,2 % der Patienten der Risperidon-Gruppe berichtet. Parkinsonismus trat bei 5,2 % der Cariprazin behandelten Patienten und bei 7,4 % der mit Risperidon behandelten Patienten auf. Die meisten EPS-Fälle waren leichten bis mittleren Schweregrads und konnten mit den gängigen Anti-EPS-Arzneimitteln bewältigt werden. Die Rate an Abbrüchen aufgrund von EPS-bedingten UAW war gering.

### *Venöse Thromboembolie (VTE)*

Unter der Anwendung von Antipsychotika wurden Fälle von venöser Thromboembolie, einschließlich Fällen von Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose, berichtet – Häufigkeit nicht bekannt.

### *Erhöhte Leber-Transaminasen*

Bei der Behandlung mit Antipsychotika werden häufig erhöhte Leber-Transaminasen (ALT, AST) beobachtet. In den klinischen Studien zu Cariprazin betrug die Inzidenz an unerwünschten Arzneimittelreaktionen in Zusammenhang mit einer Erhöhung der ALT- und AST-Werte bei den Patienten unter Cariprazin 2,2 %, unter Risperidon 1,6 % und unter Placebo 0,4 %. Bei keinem der mit Cariprazin behandelten Patienten kam es zu einer Schädigung der Leber.

### *Gewichtsveränderungen*

In den Kurzzeitstudien kam es in der Cariprazin-Gruppe zu einer etwas stärkeren mittleren Zunahme des Körpergewichts (1 kg) als in der Placebo-Gruppe (0,3 kg). In der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf die Veränderung des Körpergewichts zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem Behandlungsende (1,1 kg unter Cariprazin und 0,9 kg unter Placebo). In der offenen Phase der Studie kam es während der 20-wöchigen Behandlung mit Cariprazin bei 9,0 % der Patienten zu einer potenziell klinisch relevanten Gewichtszunahme (PCS; definiert als Zunahme  $\geq 7$  %), während es in der doppelblinden Behandlungsphase bei 9,8 % der Patienten, die weiterhin Cariprazin erhielten, sowie bei 7,1 % der Patienten, die nach der 20-wöchigen offenen Cariprazinbehandlung auf Placebo randomisiert wurden, zu einer potenziell klinisch relevanten Gewichtszunahme kam. In der Studie zur Negativsymptomatik betrug die mittlere Veränderung des Körpergewichts unter Cariprazin -0,3 kg und unter Risperidon +0,6 kg und eine potenziell klinisch relevante Gewichtszunahme wurde bei 6 % der Cariprazin-Gruppe und 7,4 % der Risperidon-Gruppe beobachtet.

### *QT-Verlängerung*

In einer klinischen Studie mit dem Ziel der Beurteilung der QT-Verlängerung wurde keine Verlängerung des QT-Intervalls unter Cariprazin im Vergleich zu Placebo gefunden (siehe Abschnitt 5.1). In anderen klinischen Studien wurden nur wenige, nicht schwerwiegende, Fälle von QT-Verlängerung unter Cariprazin beschrieben. Während der offenen Langzeitbehandlungsphase zeigten 3 Patienten (0,4 %) einen QTcB-Wert von  $> 500$  ms, wobei einer von ihnen auch einen QTcF-Wert von  $> 500$  ms aufwies. Eine Verlängerung von  $> 60$  ms gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 7 Patienten (1 %) für den QTcB-Wert und bei 2 Patienten (0,3 %) für den QTcF-Wert beobachtet. In der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung wurde während der offenen Phase eine Verlängerung von  $> 60$  ms gegenüber dem Ausgangswert bei 12 Patienten (1,6 %) für den QTcB-Wert und bei 4 Patienten (0,5 %) für den QTcF-Wert beobachtet. In der doppelblinden Behandlungsphase wurde eine Verlängerung des QTcB-Werts von  $> 60$  ms gegenüber dem Ausgangswert bei 3 Patienten (3,1 %) unter Cariprazin und 2 Patienten (2 %) unter Placebo beobachtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Eine versehentliche akute Überdosierung (48 mg/Tag) wurde bei einem einzigen Patienten berichtet. Bei diesem Patienten kam es zu einem Orthostase-Syndrom und zu Sedierung. Der Patient erholte sich noch am selben Tag vollständig.

### Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren, einschließlich Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung, sowie auf eine symptomatische Behandlung. Es sollte sofort ein Monitoring der kardiovaskulären Funktionen inklusive einer kontinuierlichen elektrokardiographischen Überwachung zur Identifizierung möglicher Arrhythmien eingeleitet werden. Beim Vorliegen schwerer extrapyramidaler Symptome sollten anticholinerge Arzneimittel verabreicht werden. Da Cariprazin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist. Die engmaschige ärztliche Überwachung und das Monitoring sollten so lange fortgeführt werden, bis der Patient sich erholt hat. Es gibt kein spezifisches Antidot zu Cariprazin.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX15

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Cariprazin ist nicht vollständig bekannt. Der therapeutische Effekt von Cariprazin wird jedoch möglicherweise über eine Kombination aus einer partialagonistischen Aktivität an den Dopamin-D<sub>3</sub>-, Dopamin-D<sub>2</sub>- (Ki-Werte von 0,085–0,3 nM bzw. 0,49–0,71 nM) und Serotonin-5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (Ki-Werte von 1,4–2,6 nM) und einer antagonistischen Aktivität an den Serotonin-5-HT<sub>2B</sub>-, Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>- und Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren (Ki-Werte von 0,58–1,1 nM, 18,8 nM und 23,3 nM) vermittelt. Cariprazin weist eine niedrige Affinität zu den Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren und den  $\alpha$ 1-Adrenozeptoren auf (Ki-Werte von 134 nM und 155 nM). Cariprazin besitzt keine nennenswerte Affinität zu cholinergen Muskarinrezeptoren (IC<sub>50</sub> > 1.000 nM). Die beiden aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin, besitzen *in vitro* ein ähnliches Rezeptorbindungs- und funktionelles Aktivitätsprofil wie die Muttersubstanz.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische *in vivo*-Studien haben gezeigt, dass Cariprazin in pharmakologisch wirksamen Dosen D<sub>3</sub>-Rezeptoren in ähnlichem Maße wie D<sub>2</sub>-Rezeptoren besetzt. Bei Patienten mit Schizophrenie, die Cariprazin 15 Tage lang innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs anwendeten, kam es zu einer dosisabhängigen Besetzung von D<sub>3</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren im Gehirn (mit bevorzugter Besetzung in Regionen mit höherer D<sub>3</sub>-Expression).

Die Wirkungen von Cariprazin in Hinblick auf das QT-Intervall wurden bei Patienten mit Schizophrenie oder mit einer schizoaffektiven Störung untersucht. Es wurden Beurteilungen von zwölfstündigen Holter-EKGs bei 129 Patienten zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) und im Fließgleichgewicht (Steady State) durchgeführt. Nach der Anwendung supratherapeutischer Dosen (9 mg/Tag und 18 mg/Tag) wurde keine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Bei keinem Patienten kam es unter Anwendung von Cariprazin gegenüber dem Ausgangswert zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls  $\geq$  60 ms und bei keinem Patienten der Studie kam es zu einem QTc-Intervall > 500 ms.

#### Klinische Wirksamkeit

##### *Wirksamkeit bei Kurzzeitanwendung*

Die Wirksamkeit von Cariprazin bei der Behandlung von akuter Schizophrenie wurde in drei multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6-wöchigen Studien bei 1.754 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht. Der primäre Endpunkt war die Veränderung beim PANSS-Gesamt-Score (Positive and Negative Syndrome Scale) in Woche 6 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt, der sekundäre Endpunkt war die Veränderung beim Score auf der

CGI-S-Skala (Clinical Global Impression – Severity) in Woche 6 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (bei allen Studien zu akuter Schizophrenie). In einer multinationalen, placebokontrollierten Studie mit Fixdosen von 1,5 mg, 3,0 mg und 4,5 mg Cariprazin und 4,0 mg Risperidon zur Beurteilung der Assay-Sensitivität zeigten alle Cariprazin-Dosen sowie die Verumkontrolle im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt. In einer anderen multinationalen, placebokontrollierten Studie mit Fixdosen von 6,0 mg Cariprazin und 10 mg Aripiprazol zur Beurteilung der Assay-Sensitivität zeigten sowohl die Cariprazin-Dosen als auch die Verumkontrolle im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt. In einer dritten multinationalen, placebokontrollierten Studie mit Fixdosen/flexiblen Dosen von 3,0–6,0 mg und 6,0–9,0 mg Cariprazin zeigten beide Cariprazin-Dosisgruppen im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt (CGI) und weitere Endpunkte unterstützten den primären Endpunkt.

**Tabelle 1. Veränderung des PANSS-Gesamt-Scores vom Ausgangswert bis Woche 6 in Studien zu akuten Exazerbationen der Schizophrenie – ITT-Population**

	<i>Ausgangswert Mittelwert ± SD</i>	<i>Veränderung Methode der kleinsten Quadrate (SE)</i>	<i>Behandlungsunterschied gegenüber Placebo (95%-KI)</i>	<i>p-Wert</i>
<b>PANSS gesamt (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n = 711)</b>				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazin 1,5 mg/Tag	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	<b>0,0017</b>
Cariprazin 3 mg/Tag	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	<b>0,0013</b>
Cariprazin 4,5 mg/Tag	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	<b>&lt; 0,0001</b>
Risperidon 4 mg/Tag	98,1 ± 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 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazin 3 mg/Tag	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	<b>0,0044</b>
Cariprazin 6 mg/Tag	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	<b>&lt; 0,0001</b>
Aripiprazol 10 mg/Tag	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)	—	—
Cariprazin 3 bis 6 mg/Tag	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	<b>0,0029</b>
Cariprazin 6 bis 9 mg/Tag	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	<b>&lt; 0,0001</b>

KI = Konfidenzintervall; ITT = Intent-to-Treat; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

\*verglichen mit Placebo

#### *Wirksamkeit bei Langzeitanwendung*

Die Wirksamkeit von Cariprazin in Hinblick auf die Aufrechterhaltung des antipsychotischen Effekts wurde in einer randomisierten klinischen Langzeit-Absetzstudie untersucht. Insgesamt 751 Patienten mit akuten Symptomen der Schizophrenie erhielten 20 Wochen lang 3–9 mg Cariprazin täglich, wobei 337 der Patienten Cariprazin im Dosisbereich von 3 oder 6 mg/Tag erhielten. Stabilisierte Patienten wurden anschließend in doppelblinder Weise zur bis zu 72-wöchigen Anwendung einer Fixdosis von 3 oder 6 mg Cariprazin (n = 51) oder Placebo (n = 51) randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Rezidiv. Bis zum Ende der Studie kam es bei 49,0 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 21,6 % der Patienten, die Cariprazin erhalten hatten, zu einem Rezidiv der schizophrener Symptome. Die Zeit bis zum Rezidiv war somit in der Cariprazin-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (92 vs. 326 Tage, basierend auf dem 25. Perzentil) (p = 0,009).

### Wirksamkeit bei überwiegender Negativsymptomatik der Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Cariprazin in der Behandlung der überwiegenden Negativsymptomatik der Schizophrenie wurde in einer 26-wöchigen, multizentrischen, doppelblinden und verumkontrollierten klinischen Studie untersucht. Cariprazin (Dosisbereich 3–6 mg; Zieldosis 4,5 mg) wurde im Vergleich mit Risperidon (Dosisbereich 3–6 mg; Zieldosis 4 mg) bei Schizophrenie-Patienten mit anhaltender überwiegender Negativsymptomatik (n = 461) untersucht. 86 % der Patienten waren jünger als 55 Jahre, 54 % waren männlich.

Anhaltende überwiegende Negativsymptomatik war definiert als Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten mit einem hohen Grad an Negativsymptomen und einem niedrigen Grad an Positivsymptomen [PANSS-Faktorscore der Negativsymptomatik von  $\geq 24$ , Score von  $\geq 4$  bei mindestens 2 der 3 PANSS-Items (N1: Affektverflachung, N4: Antriebslosigkeit und N6: Sprachverarmung) und PANSS-Faktorscore der Positivsymptomatik von  $\leq 19$ ]. Patienten mit sekundärer Negativsymptomatik, wie mittelschweren bis schweren depressiven Symptomen und klinisch relevantem Parkinsonismus (EPS) wurden ausgeschlossen.

Sowohl die Cariprazin- als auch die Risperidon-Behandlungsgruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in Hinblick auf die Veränderung des primären Wirksamkeitsparameters, des PANSS-Faktorscores der Negativsymptomatik (PANSS-FSNS), gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). Allerdings wurde ab Woche 14 eine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,002$ ) zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon beobachtet (Tabelle 2). Sowohl die Cariprazin- als auch die Risperidon-Behandlungsgruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in Hinblick auf die Veränderung des sekundären Wirksamkeitsparameters, des PSP-Gesamt-Scores (Personal and Social Performance), gegenüber dem Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). Allerdings wurde ab Woche 10 eine statistisch signifikante Differenz ( $p = 0,001$ ) zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon beobachtet (Tabelle 2).

Die Differenzen auf der CGI-S- (Clinical Global Impression – Severity) und CGI-I-Skala (Clinical Global Impression – Improvement) ( $p = 0,005$  bzw.  $p < 0,001$ ) sowie die PANSS-FSNS-Ansprechraten (PANSS-FSNS  $\geq 30$  % Verbesserung in Woche 26;  $p = 0,003$ ) stützten die Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter.

**Tabelle 2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie RGH-188-005**

Wirksamkeitsparameter	Cariprazin Methode der mittleren kleinsten Quadrate	Risperidon Methode der mittleren kleinsten Quadrate	Geschätzter Behandlungsunterschied	95%-KI	p-Wert
PANSS-FSNS zum Ausgangszeitpunkt	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS in Woche 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-Faktorscore der Negativsymptomatik (FSNS) in Woche 26, CfB	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP-Gesamt-Score zum Ausgangszeitpunkt	48,8	48,2	-	-	-
PSP-Gesamt-Score in Woche 26	64,0	59,7	-	-	-
PSP-Gesamt-Score in Woche 26, CfB	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

CfB: Veränderung gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (*change from baseline*)

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cariprazin eine Zurückstellung von der Verpflichtung

zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cariprazin besitzt zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR), die eine ähnliche Aktivität wie Cariprazin aufweisen. Die Cariprazin-Gesamtexposition (Summe von Cariprazin + DCAR und DDCAR) beträgt bei täglicher Anwendung in ~1 Woche annähernd 50 % der Exposition im Steady-State, während 90 % des Steady-State innerhalb von 3 Wochen erreicht werden. Im Steady-State ist die Exposition gegenüber DDCAR etwa zwei- bis dreimal höher als gegenüber Cariprazin; die Exposition gegenüber DCAR beträgt etwa 30 % der Cariprazin-Exposition.

### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cariprazin ist nicht bekannt. Cariprazin wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Nach der Gabe mehrerer Dosen sind die Spitzenplasmaspiegel von Cariprazin und den aktiven Hauptmetaboliten im Allgemeinen 3–8 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Die Gabe einer Einzeldosis Cariprazin 1,5 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (900–1.000 Kalorien) hatte keine relevanten Auswirkungen auf die  $C_{max}$  oder die AUC von Cariprazin (postprandiale Zunahme der  $AUC_{0-\infty}$  um 12 % und Abnahme der  $C_{max}$  um < 5 %, jeweils im Vergleich zum Nüchternzustand). Die Auswirkungen einer Mahlzeit auf die Exposition gegenüber den Metaboliten DCAR und DDCAR waren ebenfalls minimal. Cariprazin kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

### Verteilung

Auf der Grundlage der Analyse der Populationspharmakokinetik betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Cariprazin 916 l, von DCAR 475 l und von DDCAR 1.568 l, was auf eine weitreichende Verteilung von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten hindeutet. Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten weisen eine hohe Plasmaproteinbindung (CAR 96 bis 97 %, DCAR 94 bis 97 % und DDCAR 92 bis 97 %) auf.

### Biotransformation

Beim Metabolismus von Cariprazin kommt es zur Demethylierung (DCAR und DDCAR), Hydroxylierung (Hydroxycariprazin, HCAR) und einer Kombination aus Demethylierung und Hydroxylierung (Hydroxydesmethylcariprazin, HDCAR und Hydroxydidesmethylcariprazin, HDDCAR). Die Metaboliten von HCAR, HDCAR und HDDCAR werden anschließend in ihre entsprechenden Sulfat- und Glucuronid-Konjugate biotransformiert. Ein weiterer Metabolit, Desdichlorophenylpiperazincariprazin(DDCPPCAR)-Säure wird mittels Dealkylierung und anschließender Oxidierung von Cariprazin gebildet.

Cariprazin wird von CYP3A4 und in geringerem Maße von CYP2D6 zu DCAR und HCAR metabolisiert. DCAR wird von CYP3A4 und in geringerem Maße von CYP2D6 weiter zu DDCAR und HDCAR metabolisiert. DDCAR wird von CYP3A4 weiter zu HDDCAR metabolisiert.

Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten sind keine Substrate des P-Glykoproteins (P-gp), der organischen Anionentransporter OATP1B1 oder OATP1B3 oder von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Dies lässt darauf schließen, dass eine Wechselwirkung von Cariprazin mit Inhibitoren von P-gp, OATP1B1, OATP1B3 und BCRP unwahrscheinlich ist.

### Elimination

Die Elimination von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel. Nach Gabe von Cariprazin 12,5 mg/Tag bei Patienten mit Schizophrenie wurden 20,8 % der Dosis als Cariprazin und seine Metaboliten über den Urin ausgeschieden. Es werden 1,2 % der Dosis als unverändertes Cariprazin über den Urin und 3,7 % der Dosis über den

Stuhl ausgeschieden.

Die mittlere terminale Halbwertszeit (1–3 Tage bei Cariprazin und DCAR und 13–19 Tage bei DDCAR) ist kein Prädiktor der Zeit bis zum Erreichen des Steady-State oder der Senkung der Plasmakonzentration nach Absetzen der Behandlung. Bei der Behandlung von Patienten mit Cariprazin ist die effektive Halbwertszeit relevanter als die terminale Halbwertszeit. Die effektive (funktionelle) Halbwertszeit beträgt für Cariprazin und DCAR ~2 Tage, für DDCAR 8 Tage und für Gesamt-Cariprazin ~1 Woche. Die Plasmakonzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt nach dem Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung allmählich ab. Die Plasmakonzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt in ~1 Woche um 50 % ab und die Konzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt in ~3 Wochen um mehr als 90 % ab.

### Linearität

Nach der wiederholten Gabe steigt die Plasmaexposition von Cariprazin und seinen beiden aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR), proportional über den therapeutischen Dosisbereich von 1,5–6 mg.

### Besondere Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell unter Verwendung von Daten von Patienten des klinischen Programms zu Cariprazin bei Schizophrenie mit verschiedenen Nierenfunktionsgraden, einschließlich einer normalen Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl)  $\geq$  90 ml/min) sowie einer leichten (CrCl 60–89 ml/min) und mittelschweren (CrCl 30–59 ml/min) Niereninsuffizienz, erstellt. Zwischen der Plasma-Clearance von Cariprazin und der Kreatinin-Clearance wurde kein wesentlicher Zusammenhang festgestellt.

Cariprazin wurde nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberinsuffizienz*

Es wurde eine 2-teilige Studie (eine Einzeldosis Cariprazin 1 mg [Teil A] und eine tägliche Dosis Cariprazin 0,5 mg über 14 Tage [Teil B]) bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unterschiedlichen Schweregrads (Child-Pugh-Klassen A und B) durchgeführt. Im Vergleich mit den gesunden Probanden wiesen die Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach der Einnahme einer Einzeldosis Cariprazin 1 mg oder einer täglichen Dosis Cariprazin 0,5 mg über 14 Tage eine bis zu ca. 25 % höhere Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Cariprazin und eine bis zu ca. 45 % geringere Exposition gegenüber den aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin, auf.

Im Vergleich mit gesunden Probanden nahm die Exposition (AUC und  $C_{\max}$ ) gegenüber den gesamten aktiven Anteilen (CAR + DCAR + DDCAR) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz bei Berücksichtigung der ungebundenen und der gebundenen Konzentrationen um 21–22 % bzw. um 13–15 % ab, während für die gesamten ungebundenen Anteile eine Abnahme von 12–13 % bei Patienten mit einer leichten Leberinsuffizienz und ein Anstieg von 20–25 % bei Patienten mit einer mittelschweren Leberinsuffizienz nach mehrmaliger Anwendung von Cariprazin berechnet wurde.

Cariprazin wurde nicht bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft*

Die Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede bei den PK-Parametern (AUC und  $C_{\max}$  der Summe von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten) in Hinblick auf Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft. Die Analyse umfasste 2.844 Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft, 536 Patienten waren zwischen 50 und 65 Jahre alt. Von den 2.844 Patienten waren 933 weiblich (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten im Alter von über 65 Jahren vor.

### *Raucherstatus*

Da es sich bei Cariprazin nicht um ein Substrat von CYP1A2 handelt, hat das Rauchen voraussichtlich keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cariprazin.

### Möglicher Einfluss von Cariprazin auf andere Arzneimittel

*In vitro* kam es durch Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten zu keiner Induktion der Enzyme CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 und zu keiner Inhibition von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. *In vitro* kam es durch Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten zu keiner Inhibition der Transportproteine OATP1B1, OATP1B3, BCRP, des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) und der organischen Anionentransporter 1 und 3 (OAT1 und OAT3). Durch DCAR und DDCAR kam es zu keiner Inhibition des Transportproteins P-gp, während Cariprazin ein intestinaler P-gp-Inhibitor ist (siehe Abschnitt 4.5).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Cariprazin rief beim Hund einen beidseitigen Katarakt und sekundäre Veränderungen der Netzhaut hervor (Netzhautablösung und zystische Degeneration). Die Exposition (AUC von Gesamt-Cariprazin) beim NOAEL (no observed adverse effect level) für die okuläre Toxizität beträgt das 4,2-fache der klinischen AUC-Exposition unter der maximalen für den Menschen empfohlenen Dosis (maximal recommended human dose, MRHD) von 6 mg/Tag. Bei Albinoratten wurde in der 2-jährigen Studie unter klinisch relevanten Expositionen eine erhöhte Inzidenz an Netzhautdegeneration/-atrophie beobachtet.

Unter klinisch relevanten Expositionen wurde bei Ratten, Hunden und Mäusen eine Phospholipidose (mit oder ohne Entzündung) in der Lunge und bei Hunden in der Nebennierenrinde beschrieben. Bei Hunden, die 1 Jahr lang eine NOAEL-Dosis in der AUC-Exposition erhielten, was dem 2,7-fachen (männlich) und dem 1,7-fachen (weiblich) der klinischen Exposition unter der MRHD entspricht, wurde eine Entzündung der Lunge beobachtet. Am Ende eines 2-monatigen behandlungsfreien Zeitraums wurde unter Exposition entsprechend der 4,2-fachen klinischen Exposition unter der MRHD keine Entzündung beobachtet; unter höheren Dosen war die Entzündung jedoch nach wie vor vorhanden.

Bei Ratten (nur weiblich) kam es unter einer dem 4,1-fachen der klinischen Exposition bei der MRHD entsprechenden Exposition sowie bei Mäusen unter klinisch relevanten Plasmakonzentrationen von Gesamt-Cariprazin zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde. Bei Hunden wurde unter einer 4,2-mal höheren NOAEL als die klinische Exposition unter der MRHD eine reversible Hypertrophie/Hyperplasie und Vakuolisierung/Vesikulation der Nebennierenrinde beobachtet.

Bei den weiblichen Ratten wurden unter klinisch relevanten Expositionen, gemäß  $\text{mg/m}^2$  Körperoberfläche, geringere Fertilitäts- und Konzeptionsindizes beobachtet. Unter Expositionen bis zum 4,8-fachen der klinischen Exposition unter der MRHD wurden keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt.

Die Gabe von Cariprazin während des Zeitraums der Organogenese bei Ratten in geringeren Expositionen als die Exposition unter der MRHD von 6 mg/Tag führte zu Missbildungen, zu einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere und zu Verzögerungen bei der Entwicklung. Bei Kaninchen rief Cariprazin in 5,8-mal so hohen Expositionen wie die klinische Exposition unter der MRHD eine Toxizität bei den Muttertieren, jedoch keine Fetotoxizität hervor.

Die Gabe von Cariprazin in klinisch relevanten Expositionen bei trächtigen Ratten während des Zeitraums der Organogenese, während der Trächtigkeit und während der Säugezeit verringerte die postnatale Überlebensrate, das Geburtsgewicht und das Körpergewicht nach der Entwöhnung bei den Jungtieren der ersten Generation. Darüber hinaus wurden bei Nichtvorliegen einer Toxizität bei den Muttertieren Körperblässe und -kälte sowie Verzögerungen bei der Entwicklung (keine Entwicklung bzw. Unterentwicklung der renalen Papillen und verringerte auditive Schreckreflexe bei männlichen Tieren) beobachtet. Bei den Jungtieren der ersten Generation war die Reproduktionsfähigkeit nicht

beeinträchtigt; die Jungtiere der zweiten Generation wiesen jedoch ebenfalls ähnliche klinische Zeichen sowie ein niedrigeres Körpergewicht auf.

Cariprazin und seine Metaboliten wurden bei Ratten während der Säugetzeit in die Muttermilch ausgeschieden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Kapselhülle (Kapsel zu 1,5 mg)

Titandioxid (E 171)  
Gelatine

#### Kapselhülle (Kapsel zu 3 mg)

Allurarot (E 129)  
Brillantblau FCF (E 133)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Gelatine

#### Kapselhülle (Kapsel zu 4,5 mg)

Allurarot (E 129)  
Brillantblau FCF (E 133)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Gelatine

#### Kapselhülle (Kapsel zu 6 mg)

Brillantblau FCF (E 133)  
Allurarot (E 129)  
Titandioxid (E 171)  
Gelatine

#### Druckfarbe (schwarz: Kapseln zu 1,5 mg, 3 mg und 6 mg)

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol  
Kaliumhydroxid

#### Druckfarbe (weiß: Kapsel zu 4,5 mg)

Schellack  
Titandioxid (E 171)  
Propylenglycol  
Simeticon

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchsichtige Blisterpackung aus Hart-PVC/PE/PVDC hitzeversiegelt mit Aluminiumfolie in einer Faltschachtel aus Karton.

### Reagila 1,5 mg und Reagila 3 mg Hartkapseln

Die Schachteln enthalten 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln.

### Reagila 4,5 mg und Reagila 6 mg Hartkapseln

Die Schachteln enthalten 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1209/001-042

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

13. Juli 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reagila 1,5 mg Hartkapseln  
Cariprazin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 1,5 mg Cariprazin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

QR-Code wird eingefügt  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

reagila 1,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal \*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES**

**FORMAT**

---

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterfolie**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Reagila 1,5 mg Hartkapseln  
Cariprazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gedeon Richter Plc.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. Chargenbezeichnung**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reagila 3 mg Hartkapseln  
Cariprazin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 3 mg Cariprazin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Allurarot (E 129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

QR-Code wird eingefügt  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

reagila 3 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal \*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterfolie**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Reagila 3 mg Hartkapseln  
Cariprazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gedeon Richter Plc.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. Chargenbezeichnung**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reagila 4,5 mg Hartkapseln  
Cariprazin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Cariprazin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Allurarot (E 129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

QR-Code wird eingefügt  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

reagila 4,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal \*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterfolie**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Reagila 4,5 mg Hartkapseln  
Cariprazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gedeon Richter Plc.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. Chargenbezeichnung**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reagila 6 mg Hartkapseln  
Cariprazin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 6 mg Cariprazin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Allurarot (E 129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

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

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

QR-Code wird eingefügt  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. Chargenbezeichnung**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

reagila 6 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.\*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterfolie**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Reagila 6 mg Hartkapseln  
Cariprazin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gedeon Richter Plc.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. Chargenbezeichnung**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Reagila 1,5 mg Hartkapseln**  
**Reagila 3 mg Hartkapseln**  
**Reagila 4,5 mg Hartkapseln**  
**Reagila 6 mg Hartkapseln**

Cariprazin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Reagila und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Reagila beachten?
3. Wie ist Reagila einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Reagila aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Reagila und wofür wird es angewendet?

Reagila enthält den Wirkstoff Cariprazin und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen eine Schizophrenie vorliegt.

Bei Schizophrenie handelt es sich um eine Erkrankung, die durch Symptome wie das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind (Halluzination), Misstrauen, Wahnvorstellungen, zusammenhanglose Sprechweise, wirres Verhalten sowie eine verflachte Stimmungslage gekennzeichnet ist. Personen mit dieser Erkrankung können sich auch deprimiert, schuldig, ängstlich oder angespannt fühlen. Es kann auch sein, dass Personen mit dieser Erkrankung nicht in der Lage sind, geplante Aktivitäten zu beginnen oder fortzuführen, oder dass sie nicht sprechen wollen, oder dass sie in Situationen, die bei anderen Menschen normalerweise Gefühle auslösen, keine Gefühlsreaktion haben.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Reagila beachten?

##### Reagila darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Cariprazin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie die Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Erkrankungen anwenden:
  - Hepatitis, die durch das Hepatitis-C-Virus hervorgerufen wird (Arzneimittel, die Boceprevir und Telaprevir enthalten)

- Bakterielle Infektionen (Arzneimittel, die Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin und Nafcillin enthalten)
- Tuberkulose (Arzneimittel, die Rifampicin enthalten)
- HIV-Infektion (Arzneimittel, die Cobicistat, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Efavirenz und Etravirin enthalten)
- Pilzinfektionen (Arzneimittel, die Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Fluconazol enthalten)
- Cushing-Syndrom, eine Erkrankung, bei der der Körper zu viel Cortisol bildet (Arzneimittel, die Ketoconazol enthalten)
- Depressionen (pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, und Arzneimittel, die Nefazodon enthalten)
- Epilepsie und Krampfanfälle (Arzneimittel, die Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin enthalten)
- Herzerkrankungen (Arzneimittel, die Diltiazem und Verapamil enthalten)
- Schläfrigkeit (Arzneimittel, die Modafinil enthalten)
- Bluthochdruck in der Lunge (Arzneimittel, die Bosentan enthalten)

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt

- wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Suizidgedanken und -verhalten sind zu Beginn der Behandlung wahrscheinlicher.
- wenn bei Ihnen eine Kombination aus Fieber, Schwitzen, beschleunigter Atmung, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit (hierbei kann es sich um Anzeichen des malignen neuroleptischen Syndroms handeln) vorliegt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Reagila anwenden oder während Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn

- bei Ihnen jemals Unruhezustände oder die Unfähigkeit, stillzusitzen aufgetreten sind oder dies bei Ihnen neu auftritt. Diese Symptome können zu Beginn der Behandlung mit Reagila auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn dies geschieht
- bei Ihnen jemals ungewöhnliche, unwillkürliche Bewegungen, am häufigsten der Zunge oder des Gesichts aufgetreten sind oder dies bei Ihnen neu auftritt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn dies geschieht
- Sie Sehstörungen haben. Ihr Arzt wird Ihnen den Besuch bei einem Augenarzt empfehlen
- Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben oder bei jemandem in Ihrer Familie ein unregelmäßiger Herzschlag bekannt ist (einschließlich einer sogenannten Verlängerung des QT-Intervalls, die im EKG festgestellt wird); informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, da derartige EKG-Veränderungen durch diese hervorgerufen oder verschlimmert werden können
- bei Ihnen ein hoher oder niedriger Blutdruck oder eine Herz-Kreislauf-Erkrankung vorliegt. Ihr Arzt muss dann regelmäßig Ihren Blutdruck überprüfen
- es bei Ihnen beim Aufstehen aufgrund eines Blutdruckabfalls zu Schwindel kommt, der einen Ohnmachtsanfall hervorrufen kann
- in Ihrer Krankengeschichte oder in der Krankengeschichte eines Ihrer Familienmitglieder Blutgerinnsel bekannt sind, da Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie mit der Bildung von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht wurden
- in Ihrer Krankengeschichte ein Schlaganfall bekannt ist, dies gilt insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten, die andere Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen eines Schlaganfalls bemerken
- bei Ihnen Demenz (Verlust des Gedächtnisses und anderer geistiger Fähigkeiten) vorliegt, insbesondere wenn Sie zum älteren Personenkreis gehören
- bei Ihnen die Parkinson-Krankheit vorliegt
- bei Ihnen Diabetes oder Risikofaktoren für Diabetes (z. B. Fettleibigkeit, oder Diabetes in der Krankengeschichte eines Ihrer Familienmitglieder) vorliegen. Ihr Arzt muss dann regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel überprüfen, da dieser durch Reagila erhöht sein könnte. Anzeichen für einen hohen Blutzuckerspiegel sind übermäßiger Durst, das Ausscheiden großer Harnmengen, ein gesteigerter Appetit sowie Schwächegefühl

- in Ihrer Krankengeschichte Krampfanfälle oder Epilepsie bekannt sind

#### Gewichtszunahme

Reagila kann zu einer erheblichen Gewichtszunahme führen, was Einfluss auf Ihre Gesundheit haben könnte. Ihr Arzt wird daher regelmäßig Ihr Gewicht überprüfen.

#### Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Reagila und noch mindestens 10 Wochen nach Ende der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden, müssen Sie zusätzlich eine sogenannte Barrieremethode (z. B. Kondom oder Diaphragma) anwenden. (Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“.)

#### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel wird nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine Daten zu diesen Patienten vorliegen.

#### **Einnahme von Reagila zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Sie dürfen bestimmte Arzneimittel nicht zusammen mit Reagila anwenden (siehe Abschnitt „Reagila darf nicht eingenommen werden“).

Wenn Sie Reagila zusammen mit einigen anderen Arzneimitteln anwenden, muss möglicherweise die Dosis von Reagila oder die Dosis des anderen Arzneimittels angepasst werden. Hierbei handelt es sich um Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzerkrankungen angewendet werden und die Digoxin enthalten, Blutverdünner, die Dabigatran enthalten, sowie Arzneimittel, die sich auf Ihre geistigen Funktionen auswirken.

Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden, müssen Sie zusätzlich eine sogenannte Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten).

#### **Einnahme von Reagila zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit Reagila dürfen Sie keinen Grapefruitsaft trinken.

Bei Einnahme von Reagila sollte Alkoholenuss vermieden werden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Reagila zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Die Verhütung muss auch nach dem Absetzen der Behandlung mindestens 10 Wochen lang nach der letzten Dosis Reagila fortgesetzt werden. Der Grund hierfür ist, dass das Arzneimittel nach der Einnahme der letzten Dosis noch einige Zeit im Körper bleibt. Wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden, müssen Sie zusätzlich eine sogenannte Barrieremethode (z. B. Kondom oder Diaphragma) anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt nach geeigneten Verhütungsmethoden.

##### Schwangerschaft

Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen die Einnahme empfohlen.

Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft einnehmen sollen, wird Ihr Arzt Ihr Baby nach der Geburt engmaschig überwachen. Dies geschieht, da bei Neugeborenen von Müttern, die dieses Arzneimittel im letzten Trimenon (den letzten drei Monaten) der Schwangerschaft eingenommen haben, die folgenden Symptome auftreten können:

- Zittern, Muskelsteifigkeit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Unruhe, Probleme beim Atmen und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme.

Wenn bei Ihrem Baby irgendwelche dieser Symptome auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### Stillzeit

Stillen Sie nicht, wenn Sie Reagila einnehmen, da eine Gefahr für das Kind nicht ausgeschlossen werden kann. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es besteht ein geringes oder mäßiges Risiko, dass das Arzneimittel die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu Benommenheit, zu Schwindel und Sehproblemen kommen (siehe Abschnitt 4). Führen Sie keine Fahrzeuge, benutzen Sie keine Werkzeuge und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie wissen, dass dieses Arzneimittel Sie nicht in negativer Weise beeinflusst.

### **Reagila 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enthalten Allurarot (E 129).**

Bei Allurarot handelt es sich um einen Farbstoff, der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

## **3. Wie ist Reagila einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,5 mg und wird einmal täglich eingenommen. Ihr Arzt kann die Dosis anschließend langsam in Schritten von 1,5 mg anpassen, je nachdem wie die Behandlung bei Ihnen wirkt.

Die maximale Dosis sollte 6 mg einmal täglich nicht übersteigen.

Nehmen Sie Reagila jeden Tag zur gleichen Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit ein.

Wenn Sie vor dem Beginn der Behandlung mit Reagila ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie eingenommen haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob das andere Arzneimittel schrittweise oder sofort abgesetzt werden muss und wie die Reagila-Dosis angepasst wird. Ihr Arzt wird Ihnen auch sagen, wie Sie vorgehen müssen, wenn Sie von Reagila zu einem anderen Arzneimittel wechseln.

### Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen

Wenn bei Ihnen schwerwiegende Nieren- oder Leberprobleme vorliegen, ist die Behandlung mit Reagila möglicherweise nicht für Sie geeignet. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

### Ältere Patienten

Ihr Arzt wird sorgfältig die für Sie geeignete Dosis auswählen.

Reagila sollte nicht von älteren Patienten mit Demenz (Gedächtnisverlust) angewendet werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Reagila eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Reagila eingenommen haben, als Ihr Arzt empfohlen hat, oder wenn beispielsweise ein Kind es versehentlich eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben Sie sich in das nächste Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Möglicherweise kommt es bei Ihnen zu Schwindel infolge von niedrigem Blutdruck oder zu ungewöhnlichen Herzschlägen. Es kann auch sein, dass Sie sich schläfrig oder müde fühlen oder bei Ihnen ungewöhnliche Körperbewegungen auftreten und Sie Schwierigkeiten beim Stehen oder Gehen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Reagila vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch fast schon Zeit für Ihre nächste Dosis ist, lassen Sie die versäumte Dosis aus und setzen Sie die Einnahme wie gewohnt fort.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie zwei oder mehr Dosen versäumt haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Reagila abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, geht die Wirkung des Arzneimittels verloren. Auch wenn es Ihnen besser geht, dürfen Sie Ihre tägliche Dosis Reagila nicht ändern oder absetzen, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dies empfohlen, da Ihre Symptome ansonsten zurückkehren können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Teilen Sie Ihrem Arzt **sofort** mit, wenn

- Sie eine schwere allergische Reaktion in Form von Fieber, Schwellungen im Bereich des Mundes, des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und eventuell niedrigem Blutdruck haben. (*Seltene Nebenwirkung*)
- bei Ihnen eine Kombination aus Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit auftritt. Dies können Anzeichen für ein sogenanntes malignes neuroleptisches Syndrom sein. (*Nebenwirkung mit nicht bekannter Häufigkeit*)
- es bei Ihnen zu unerklärlichen Muskelschmerzen, Muskelkrämpfen oder Muskelschwäche kommt. Dies können Anzeichen für eine Muskelschädigung sein, die sehr schwerwiegende Nierenprobleme auslösen kann. (*Seltene Nebenwirkung*)
- es bei Ihnen zu Symptomen kommt, die mit Blutgerinnseln in den Venen, insbesondere der Beine, zusammenhängen (zu den Symptomen gehören Schwellungen, Schmerzen und Rötungen im betroffenen Bein). Solche Blutgerinnsel können durch die Blutgefäße in die Lunge wandern und zu Schmerzen im Brustkorb und Schwierigkeiten beim Atmen führen. (*Nebenwirkung mit nicht bekannter Häufigkeit*)
- bei Ihnen Gedanken oder Gefühle über Selbstverletzung oder Suizid auftreten oder es zu einem Suizidversuch kommt. (*Gelegentliche Nebenwirkung*)

#### Andere Nebenwirkungen

*Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Gefühl der Unruhe und Unfähigkeit stillzusitzen
- Parkinsonismus – hierbei handelt es sich um einen medizinischen Zustand mit vielen verschiedenen Symptomen. Zu den Symptomen gehören: weniger oder verlangsamte Bewegungen; Langsamkeit beim Denken; ruckartige Bewegung beim Beugen von Gliedmaßen (Negro-Zeichen); schlurfende Schritte; Zittern; wenig oder keine Mimik im Gesicht; Muskelsteifigkeit, Speichelfluss

*Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Angstzustände
- Schläfrigkeit, Schwierigkeiten beim Schlafen, ungewöhnliche Träume, Albträume, Schlafwandeln
- Schwindelgefühl
- Unwillkürliche Verdrehungen und ungewöhnliche Körperhaltung
- Übermäßiges Zähneknirschen oder Kieferpressen, Speichelfluss, anhaltendes Blinzeln als Reaktion auf ein Antippen der Stirn (abnormaler Reflex), Probleme bei der Bewegung, Störungen der Zungenbewegung (auch als extrapyramidale Symptome bezeichnet)
- Verschwommenes Sehen
- Hoher Blutdruck
- Schneller, unregelmäßiger Herzschlag

- Verringerter oder gesteigerter Appetit
- Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
- Gewichtszunahme
- Müdigkeit
- **Die folgenden Nebenwirkungen können sich in Labortests zeigen:**
  - Erhöhung der Leberwerte
  - Erhöhung des Kreatinkinase-Werts im Blut
  - Ungewöhnliche Blutlipidwerte (z. B. Cholesterin und/oder Fett)

*Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*

- Depression
- Plötzliche und schwere Verwirrtheit
- Drehschwindel
- Unangenehmer, ungewöhnlicher Tastsinn
- Benommenheit, Energielosigkeit oder mangelndes Interesse an Aktivitäten
- Unwillkürliche Bewegungen, am häufigsten der Zunge oder des Gesichts. Dies kann nach einer kurzfristigen oder nach einer langfristigen Anwendung auftreten.
- Verringertes oder gesteigertes sexuelles Verlangen, Erektionsstörungen
- Augenreizung, hoher Druck im Auge, Sehschwäche
- Probleme bei der Anpassung des Auges vom Sehen in die Ferne an das Sehen in die Nähe
- Niedriger Blutdruck
- Ungewöhnlicher EKG-Befund, ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen
- Langsamer, unregelmäßiger Herzschlag
- Schluckauf
- Sodbrennen
- Durst
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Ungewöhnlich häufiges und reichliches Wasserlassen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Diabetes
- Die folgenden Nebenwirkungen können sich in Labortests zeigen:
  - Ungewöhnlicher Natriumspiegel im Blut
  - Erhöhte Blutglukose (Blutzucker), erhöhter Gallenfarbstoff (Bilirubin) im Blut
  - Blutarmut (verringerte Zahl der roten Blutkörperchen)
  - Anstieg der Zahl einer Art der weißen Blutkörperchen
  - Verringerter Spiegel an Thyreotropin (TSH) im Blut

*Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)*

- Krampfanfall
- Gedächtnisverlust, Verlust des Sprechvermögens
- Augenbeschwerden bei hellem Licht
- Trübung der Linse im Auge, die zu einer Abnahme der Sehfähigkeit führt (Katarakt)
- Schluckbeschwerden
- Verringerte Zahl einer Art der weißen Blutkörperchen, wodurch die Infektanfälligkeit erhöht sein kann
- Schilddrüsenunterfunktion

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*

- Entzündung der Leber (Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung der Augen und der Haut, Schwäche, Fieber)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt . Dies gilt auch für

Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Reagila aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach "Verwendbar bis" und "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Reagila enthält

- Der Wirkstoff ist Cariprazin.  
Reagila 1,5 mg: Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 1,5 mg Cariprazin.  
Reagila 3 mg: Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 3 mg Cariprazin.  
Reagila 4,5 mg: Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Cariprazin.  
Reagila 6 mg: Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 6 mg Cariprazin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Reagila 1,5 mg Hartkapseln: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E 171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid).  
  
Reagila 3 mg Hartkapseln: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E 129), Brillantblau FCF (E 133), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid).  
  
Reagila 4,5 mg Hartkapseln: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E 129), Brillantblau FCF (E 133), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Gelatine, weiße Farbe (Schellack, Titandioxid (E 171), Propylenglycol, Simeticon).  
  
Reagila 6 mg Hartkapseln: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Brillantblau FCF (E 133), Allurarot (E 129), Titandioxid (E 171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid).

### Wie Reagila aussieht und Inhalt der Packung

- Reagila 1,5 mg Hartkapseln: Hartgelatine kapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem

weißen, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 1.5“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einem weißen bis gelblich-weißen Pulver gefüllt.

- Reagila 3 mg Hartkapseln: Hartgelatine kapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 3“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einem weißen bis gelblich-weißen Pulver gefüllt.
- Reagila 4,5 mg Hartkapseln: Hartgelatine kapsel „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Oberteil und einem grünen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 4.5“ auf dem Kapselunterteil in weißer Farbe. Die Kapseln sind mit einem weißen bis gelblich-weißen Pulver gefüllt.
- Reagila 6 mg Hartkapseln: Hartgelatine kapsel „Größe 3“ (Länge etwa 15,9 mm) mit einem violetten, opaken Oberteil und einem weißen, opaken Unterteil mit dem Aufdruck „GR 6“ auf dem Kapselunterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einem weißen bis gelblich-weißen Pulver gefüllt.

Die Kapseln sind in einer durchsichtigen Blisterpackung aus Hart-PVC/PE/PVDC hitzeversiegelt mit Aluminiumfolie verpackt. Die Blisterpackungen sind in einer Faltschachtel aus Karton verpackt.

Reagila 1,5 mg und Reagila 3 mg Hartkapseln sind in Packungsgrößen mit 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln erhältlich.

Reagila 4,5 mg und Reagila 6 mg Hartkapseln sind in Packungsgrößen mit 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Recordati BVBA  
Tél/Tel: + 32 2 46101 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**

#### **Nederland**

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

**Latvija**  
Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

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

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

**Österreich**  
Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 676 353 0 262

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

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

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

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

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJ}>.**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche und aktualisierte Informationen zu diesem Arzneimittel können Sie erhalten, indem Sie den QR-Code, der sich weiter unten sowie auf der Umverpackung befindet, mit Ihrem Smartphone scannen.

Dieselben Informationen sind auch unter der folgenden Internetadresse abrufbar: [www.reagila.com](http://www.reagila.com).

„QR-Code wird eingefügt“ + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.