

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 1,5 mg cápsulas duras  
Reagila 3 mg cápsulas duras  
Reagila 4,5 mg cápsulas duras  
Reagila 6 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Reagila 1,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 1,5 mg de cariprazina.

### Reagila 3 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 3 mg de cariprazina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 0,0003 mg de rojo Allura AC (E 129).

### Reagila 4,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 4,5 mg de cariprazina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 0,0008 mg de rojo Allura AC (E 129).

### Reagila 6 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 6 mg de cariprazina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 0,0096 mg de rojo Allura AC (E 129).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

### Reagila 1,5 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina, del número 4 (de unos 14,3 mm de longitud), con tapa y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso "GR 1.5" en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen una mezcla de polvo de color blanco a blanco amarillento.

### Reagila 3 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina, del número 4 (de unos 14,3 mm de longitud), con tapa de color verde opaco

y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso “GR 3” en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen una mezcla de polvo de color blanco a blanco amarillento.

#### Reagila 4,5 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina, del número 4 (de unos 14,3 mm de longitud), con tapa y cuerpo de color verde opaco, lleva impreso “GR 4.5” en blanco en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen una mezcla de polvo de color blanco a blanco amarillento.

#### Reagila 6 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina, del número 3 (de unos 15,9 mm de longitud), con tapa de color violeta opaco y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso “GR 6” en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen una mezcla de polvo de color blanco a blanco amarillento.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Reagila está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis inicial recomendada de cariprazina es de 1,5 mg una vez al día. Posteriormente, se puede aumentar la dosis lentamente en incrementos de 1,5 mg hasta una dosis máxima de 6 mg/día, en caso necesario. Se debe mantener la dosis eficaz más baja según el juicio clínico del médico responsable. Debido a la prolongada semivida de la cariprazina y de sus metabolitos activos, los cambios de la dosis pueden no reflejarse plenamente en el plasma durante varias semanas. Se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas y la respuesta al tratamiento durante varias semanas después de instaurar cariprazina y después de cada cambio de dosis (ver sección 5.2).

#### *Cambio de otros antipsicóticos a cariprazina*

Al cambiar de otro antipsicótico a cariprazina, debe considerarse un ajuste gradual de la dosis, con la suspensión gradual del tratamiento previo a la vez que se inicia el tratamiento con cariprazina.

#### *Cambio de cariprazina a otro antipsicótico*

Al cambiar de cariprazina a otro antipsicótico, no se requiere un ajuste gradual de la dosis, debe iniciarse el nuevo antipsicótico en su dosis más baja a la vez que se suspende la cariprazina. Hay que tener en cuenta que la concentración plasmática de cariprazina y sus metabolitos activos se reducirán en un 50 % en ~1 semana (ver sección 5.2).

#### *Dosis olvidada*

Si el paciente olvida una dosis, debe tomar la dosis olvidada lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, se debe omitir la dosis olvidada y se debe tomar la siguiente dosis de acuerdo con el horario habitual. No se recomienda tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### Población especial

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $\geq 30$  ml/min y  $< 89$  ml/min). No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de cariprazina en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min). No se recomienda el uso de cariprazina en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación de Child-Pugh entre 5-9). No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh entre 10 y 15). No se recomienda el uso de cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos disponibles en pacientes de edad avanzada de  $\geq 65$  años tratados con cariprazina no son suficientes para determinar si responden o no de forma diferente que los pacientes más jóvenes (ver sección 5.2). La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser más cuidadosa.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cariprazina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Reagila se administra por vía oral y se debe tomar una vez al día a la misma hora con o sin alimentos.

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con cariprazina (ver sección 4.5).

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Comportamiento e ideas de suicidio

La aparición de comportamiento suicida (ideas de suicidio, intento de suicidio y suicidio) es inherente a las enfermedades psicóticas y, en general, se ha notificado poco después del inicio o el cambio del tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico debe ir acompañado de una estrecha supervisión en pacientes de alto riesgo.

### Acatisia, agitación

La acatisia y agitación es una reacción adversa frecuente de los antipsicóticos. La acatisia es un trastorno del movimiento que se caracteriza por una sensación de agitación interior y una necesidad imperiosa de estar en movimiento constante, así como por acciones tales como balanceo en bipedestación o sedestación, levantar los pies como si caminara sin avanzar, y cruzar y descruzar las piernas en sedestación. Dado que la cariprazina produce acatisia y agitación, debe utilizarse con precaución en pacientes propensos a la acatisia o que ya presentan síntomas. La acatisia aparece pronto tras el inicio del tratamiento. Por tanto, es importante una vigilancia estrecha en la primera fase del tratamiento. La prevención abarca un ajuste ascendente lento de la dosis; entre las medidas de tratamiento figuran un ligero ajuste descendente de la dosis de cariprazina o medicación contra los SEP (síntomas extrapiramidales). La dosis se puede modificar según la respuesta y tolerabilidad individuales (ver sección 4.8).

### Discinesia tardía

La discinesia tardía es un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios, rítmicos y potencialmente irreversibles, principalmente de la lengua o de la cara, que pueden presentarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente

tratado con cariprazina, debe considerarse la interrupción.

### Enfermedad de Parkinson

Si se prescriben a pacientes con enfermedad de Parkinson, los medicamentos antipsicóticos pueden agudizar la enfermedad subyacente y empeorar los síntomas de parkinsonismo. En consecuencia, los médicos deben sopesar los riesgos y los efectos beneficiosos al prescribir cariprazina a pacientes con enfermedad de Parkinson.

### Síntomas oculares o cataratas

En los estudios clínicos de la cariprazina se detectó opacidad del cristalino o cataratas en perros (ver secciones 4.8 y 5.3). Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre los cambios del cristalino o las cataratas observados en los estudios en seres humanos y el uso de cariprazina. No obstante, se debe recomendar un reconocimiento oftalmológico a los pacientes que pudieran presentar síntomas potencialmente relacionados con las cataratas y se debe reconsiderar la continuación del tratamiento.

### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha notificado la aparición, con el uso de tratamiento antipsicótico, de un complejo de síntomas potencialmente mortal conocido como SNM. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, aumento de los niveles séricos de creatina fosfocinasa, estado mental alterado y pruebas de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta sin explicación y sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe interrumpirse inmediatamente la cariprazina.

### Convulsiones

La cariprazina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros procesos que reducen potencialmente el umbral convulsivo.

### Pacientes de edad avanzada con demencia

La cariprazina no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia y no se recomienda para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con demencia debido al aumento del riesgo de mortalidad global.

### Riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en la población con demencia se ha observado un riesgo de ACV aproximadamente tres veces mayor de reacciones adversas cerebrovasculares con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No puede descartarse el aumento del riesgo para otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. La cariprazina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para ictus.

### Alteraciones cardiovasculares

#### *Alteraciones en la presión arterial*

La cariprazina pueden causar hipotensión ortostática e hipertensión (ver sección 4.8). La cariprazina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida con predisposición a alteraciones de la presión arterial. Se debe controlar la presión arterial.

#### *Alteraciones en el electrocardiograma (ECG)*

Puede producirse prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con antipsicóticos.

Con cariprazina, no se detectó prolongación del intervalo QT en comparación con el placebo en un estudio clínico diseñado para evaluar la prolongación del QT (ver sección 5.1). En los estudios clínicos solo se han notificado unas pocas prolongaciones no graves del QT con cariprazina (ver sección 4.8). Por tanto, la cariprazina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o en pacientes con antecedentes familiares de prolongación del QT y en pacientes tratados con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 5.1).

#### *Tromboembolismo venoso (TEV)*

Se han notificado casos de TEV con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con cariprazina, y adoptar medidas preventivas.

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se aconseja la vigilancia clínica de los niveles de glucosa en suero de los pacientes con un diagnóstico confirmado de diabetes mellitus o los pacientes con factores de riesgo para presentar diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos. En los estudios clínicos, se han notificado reacciones adversas relacionadas con la glucosa con cariprazina (ver sección 5.1).

#### Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso significativo con el uso de cariprazina. Se recomienda vigilar regularmente el peso de los pacientes (ver sección 4.8).

#### Excipientes

Reagila cápsulas duras de 3 mg, 4,5 mg y 6 mg contienen rojo Allura AC (E 129), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Posibles efectos de otros medicamentos sobre la cariprazina

El metabolismo de la cariprazina y sus principales metabolitos activos, desmetilcariprazina (DCAR) y didesmetilcariprazina (DDCAR), está mediado principalmente por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP2D6.

#### *Inhibidores del CYP3A4*

El ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo una duplicación de la exposición plasmática a la cariprazina total (suma de cariprazina y sus metabolitos activos) durante una administración concomitante a corto plazo (4 días), tanto si se consideraron los metabolitos libres como los libres+unidos.

Debido a la larga semivida de los metabolitos activos de la cariprazina, se puede esperar un aumento adicional de la exposición plasmática a la cariprazina total durante una administración concomitante más prolongada. En consecuencia, la administración concomitante de cariprazina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) está contraindicada (ver sección 4.3). Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento.

#### *Inductores del CYP3A4*

La administración concomitante de cariprazina con inductores potentes y moderados del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución significativa de la exposición a cariprazina total, por lo que la administración concomitante de cariprazina e inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*],

bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) está contraindicada (ver sección 4.3).

#### *Inhibidores del CYP2D6*

La vía mediada por el CYP2D6 desempeña una función menor en el metabolismo de la cariprazina, la vía principal es a través del CYP3A4 (ver sección 5.2). Por tanto, no es probable que los inhibidores del CYP2D6 tengan un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de la cariprazina.

#### Interacción de cariprazina con otros medicamentos

##### *Sustratos de la glucoproteína P (gpP)*

La cariprazina es un inhibidor de la gpP *in vitro* a su concentración teórica máxima en el intestino. Las consecuencias clínicas de este efecto no se conocen bien, sin embargo, el uso de sustratos de la gpP con un índice terapéutico estrecho como dabigatrán y digoxina podría requerir una vigilancia y ajuste de la dosis adicional.

##### *Anticonceptivos hormonales*

En un estudio de interacción farmacológica, el tratamiento con 6 mg de cariprazina durante 28 días no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

#### Interacciones farmacodinámicas

Debido a los efectos primarios de la cariprazina sobre el sistema nervioso central, Reagila debe utilizarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con alcohol.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil y anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras toman Reagila. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento y al menos durante 10 semanas después de la última dosis de Reagila.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de cariprazina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluso malformaciones del desarrollo en ratas (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Reagila durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces. Tras la interrupción del tratamiento con cariprazina, se deben utilizar métodos anticonceptivos durante el menos 10 semanas debido a la lenta eliminación de los metabolitos activos.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como cariprazina) durante el tercer trimestre de embarazo corren riesgo de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales o de abstinencia cuya gravedad y duración pueden variar tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, disnea o alteraciones alimenticias. Estas complicaciones han tenido una gravedad variable; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han necesitado apoyo en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

#### Lactancia

Se desconoce si la cariprazina o sus principales metabolitos activos se excretan en la leche materna. La cariprazina y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas durante la lactancia (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el

tratamiento con cariprazina.

## Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de la cariprazina sobre la fertilidad humana. En estudios realizados en ratas, se observaron menores índices de fertilidad y concepción en las hembras (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de la cariprazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe desaconsejar a los pacientes el manejo de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Reagila no les afecta negativamente.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia en el intervalo de dosis (1,5-6 mg) fueron acatisia (19 %) y parkinsonismo (17,5 %). La mayoría de las reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada.

### Tabla de reacciones adversas

Las RAM basadas en los datos agrupados de estudios de esquizofrenia con cariprazina se muestran por la clasificación por órganos y sistemas y por término preferente en la Tabla 1.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes con esquizofrenia**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipersensibilidad	
<b>Trastornos endocrinos</b>			Disminución de la hormona estimulante tiroidea en la sangre	Hipotiroidismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Dislipemia Aumento de peso Disminución del apetito Aumento del	Concentración anormal de sodio en sangre Diabetes mellitus Aumento de la glucosa en sangre		

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
		apetito			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Trastornos del sueño <sup>1</sup> Ansiedad	Comportamiento suicida Delirio Depresión Disminución de la libido Aumento de la libido Disfunción eréctil		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia <sup>2</sup> Parkinsonismo <sup>3</sup>	Sedación Mareos Distonía <sup>4</sup> Otras enfermedades extrapiramidales y trastornos anormales del movimiento <sup>5</sup>	Discinesia tardía Discinesia <sup>6</sup> Disestesia Letargo	Crisis/ Convulsiones Amnesia Afasia	Síndrome neuroléptico o maligno
<b>Trastornos oculares</b>		Visión borrosa	Aumento de la presión intraocular Trastorno de acomodación Disminución de la agudeza visual Irritación ocular	Cataratas Fotofobia	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Vértigo		
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquiarritmia	Trastornos de conducción cardíaca Bradiarritmia QT prolongado en el electrocardiograma Onda T anormal en el electrocardiograma		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	Hipotensión		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Hipo		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Vómitos Náuseas Estreñimiento	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Disfagia	
<b>Trastornos</b>		Aumento de	Aumento de la		Hepatitis

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>hepatobiliares</b>		las enzimas hepáticas	bilirrubina en sangre		tóxica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Prurito Erupción		
<b>Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo</b>		Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre		Rabdomiólisis	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disuria Polaquiuria		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>					Síndrome de abstinencia neonatal de medicamentos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Cansancio	Sed		

<sup>1</sup>Trastornos del sueño: insomnio, alteraciones del sueño/pesadillas, trastornos del ritmo circadiano del sueño, disomnía, hipersomnía, insomnio inicial, insomnio medio, pesadillas, trastorno del sueño, sonambulismo, insomnio terminal.

<sup>2</sup>Acatisia: acatisia, hiperactividad psicomotora, agitación.

<sup>3</sup>Parkinsonismo: acinesia, bradicinesia, bradifrenia, rigidez en rueda dentada, trastorno extrapiramidal, alteración de la marcha, hipocinesia, rigidez articular, temblor, facies en máscara, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez de nuca, parkinsonismo.

<sup>4</sup>Distonía: blefaroespasma, distonía, rigidez muscular, distonía bucomandibular, tortícolis, trismo.

<sup>5</sup>Otras enfermedades extrapiramidales y trastornos anormales del movimiento: trastorno del equilibrio, bruxismo, babeo, disartria, desviación de la marcha, reflejo glabellar anormal, hiporreflexia, trastorno del movimiento, síndrome de las piernas inquietas, hipersecreción salival, alteración de los movimientos de la lengua.

<sup>6</sup>Discinesia: coreoatetosis, discinesia, muecas, crisis oculógiras, protrusión de la lengua.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Opacidad del cristalino/cataratas*

Se observó aparición de cataratas en los estudios no clínicos con cariprazina (ver sección 5.3). Por consiguiente, la formación de cataratas se supervisó estrechamente mediante reconocimientos con lámpara de hendidura en los estudios clínicos y se excluyó a los pacientes que presentaban cataratas. Durante el programa de desarrollo clínico de esquizofrenia de la cariprazina se notificaron pocos casos de cataratas, caracterizadas por opacidades menores del cristalino sin deficiencia visual (13/3192; 0,4 %). Algunos de estos pacientes presentaron factores de confusión. La reacción adversa ocular notificada con más frecuencia fue la visión borrosa (placebo: 1/683; 0,1 %, cariprazina: 22/2048; 1,1 %).

##### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

En los estudios a corto plazo se observó incidencia de SEP en el 27 %, 11,5 %, 30,7 % y 15,1 % de los

pacientes tratados con cariprazina, placebo, risperidona y aripiprazol, respectivamente. Se notificó acatisia en el 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % y 9,9 % de los pacientes tratados con cariprazina, placebo, risperidona y aripiprazol, respectivamente. El 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % y 5,3 % de los pacientes tratados con cariprazina, placebo, risperidona y aripiprazol, respectivamente, experimentaron parkinsonismo. Se observó distonía en el 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % y 0,7 % de los pacientes que tomaban cariprazina, placebo, risperidona y aripiprazol, respectivamente.

En la parte controlada con placebo del estudio de mantenimiento del efecto a largo plazo hubo SEP en el 13,7 % del grupo tratado con cariprazina en comparación con el 3,0 % de los pacientes tratados con placebo. Se notificó acatisia en el 3,9 % de los pacientes tratados con cariprazina, frente al 2,0 % del grupo del placebo. El 7,8 % y el 1,0 % experimentaron parkinsonismo en los grupos de cariprazina y placebo, respectivamente.

En el estudio de síntomas negativos se notificó SEP en el 14,3 % del grupo de cariprazina y en el 11,7 % de los pacientes tratados con risperidona. Se notificó acatisia en el 10,0 % de los pacientes tratados con cariprazina y en el 5,2 % del grupo de risperidona. El 5,2 % y el 7,4 % de los pacientes tratados con cariprazina y risperidona, respectivamente, experimentaron parkinsonismo. La mayor parte de los casos de SEP tuvieron una intensidad leve o moderada y se pudieron manejar con medicamentos comunes contra los SEP. La tasa de abandono debido a RAM relacionadas con SEP fue baja.

#### *Tromboembolismo venoso (TEV)*

Se han notificado casos de TEV tromboembolismo, incluidos casos de embolia pulmonar y casos de trombosis venosa profunda, con medicamentos antipsicóticos. Frecuencia no conocida.

#### *Elevación de las transaminasas hepáticas*

Con el tratamiento antipsicótico se observa con frecuencia una elevación de las transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]). En los estudios clínicos de la cariprazina la incidencia de RAM de elevación de ALT y AST fue del 2,2 % en los pacientes tratados con cariprazina, del 1,6 % en los tratados con risperidona y del 0,4 % en los tratados con placebo. Ninguno de los pacientes tratados con cariprazina presentó lesión hepática alguna.

#### *Cambios de peso*

En los estudios a corto plazo hubo aumentos medios del peso corporal algo mayores en el grupo de la cariprazina en comparación con el grupo del placebo, 1 kg y 0,3 kg, respectivamente. En el estudio de mantenimiento del efecto a largo plazo no hubo diferencias clínicamente relevantes en el cambio de peso corporal desde la situación basal hasta el final del tratamiento (1,1 kg para la cariprazina y 0,9 kg para el placebo). En la fase abierta del estudio durante 20 semanas de tratamiento con cariprazina el 9,0 % de los pacientes presentaron un aumento de peso potencialmente clínicamente significativo (PCS, definido como un aumento  $\geq 7$  %) mientras que durante la fase a doble ciego, el 9,8 % de los pacientes que continuaron el tratamiento con cariprazina mostraron un aumento de peso PCS frente al 7,1 % de los pacientes aleatorizados al placebo tras el tratamiento abierto de 20 semanas con cariprazina. En el estudio de síntomas negativos el cambio medio del peso corporal fue de -0,3 kg para la cariprazina y de +0,6 kg para la risperidona y se observó aumento de peso PCS en el 6 % del grupo de la cariprazina y en el 7,4 % del grupo de la risperidona.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Con cariprazina no se detectó prolongación del intervalo QT en comparación con el placebo en un estudio clínico diseñado para evaluar la prolongación del QT (ver sección 5.1). En otros estudios clínicos solo se han notificado unas pocas prolongaciones no graves del QT con cariprazina. Durante el período de tratamiento abierto a largo plazo, 3 pacientes (0,4 %) mostraron un QTcB >500 ms, uno de los cuales mostró también un QTcF >500 ms. Se observó un aumento >60 ms desde la situación basal en 7 pacientes (1 %) para el QTcB y en 2 pacientes (0,3 %) para el QTcF. En el estudio de mantenimiento del efecto a largo plazo, durante la fase abierta, se observó un aumento >60 ms desde la situación basal en 12 pacientes (1,6 %) para el QTcB y en 4 pacientes (0,5 %) para el QTcF. Durante el período de tratamiento a doble ciego se observaron aumentos >60 ms desde la situación basal en el QTcB de 3 pacientes (3,1 %) tratados con cariprazina y de 2 (2 %) pacientes tratados con

placebo.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

Se notificó sobredosis aguda accidental (48 mg/día) en un paciente. Este paciente experimentó ortostatismo y sedación. El paciente se recuperó completamente el mismo día.

### Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en medidas de soporte, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe iniciar de inmediato la vigilancia cardiovascular, incluida la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En caso de síntomas extrapiramidales graves, deben administrarse medicamentos anticolinérgicos. Dado que la cariprazina se une intensamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea útil en el tratamiento de la sobredosis. Se debe continuar una estrecha supervisión y monitorización médica hasta que el paciente se recupere.

No existe un antídoto específico para la cariprazina.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Psicodélicos, otros antipsicóticos, código ATC: N05AX15.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la cariprazina no se conoce totalmente. Sin embargo, el efecto terapéutico de la cariprazina puede estar mediado por una combinación de actividad agonista parcial en los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina (valores de K<sub>i</sub> de 0,085-0,3 nM frente a 0,49-0,71 nM, respectivamente) y 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina (valores de K<sub>i</sub> de 1,4-2,6 nM), y de actividad antagonista en los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina y H<sub>1</sub> de la histamina (valores de K<sub>i</sub> de 0,58-1,1 nM, 18,8 nM y 23,3 nM, respectivamente). La cariprazina tiene baja afinidad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina y  $\alpha$ 1-adrenérgicos (valores de K<sub>i</sub> de 134 nM y 155 nM, respectivamente). La cariprazina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos (IC<sub>50</sub> >1000 nM). Los dos principales metabolitos activos, desmetil cariprazina y didesmetil cariprazina, presentan un perfil de unión al receptor y actividad funcional *in vitro* similar al principio activo original.

### Efectos farmacodinámicos

Los estudios no clínicos *in vivo* mostraron que la cariprazina ocupa los receptores D<sub>3</sub> en la misma medida que los receptores D<sub>2</sub> en dosis farmacológicamente eficaces. Se observó una ocupación dependiente de la dosis de los receptores D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina cerebral (con una ocupación preferente en regiones con mayor expresión de D<sub>3</sub>) en pacientes con esquizofrenia dentro del intervalo de dosis terapéutica de cariprazina durante 15 días.

Se evaluaron los efectos de la cariprazina sobre el intervalo QT en pacientes con esquizofrenia y

trastorno esquizoafectivo. Se obtuvieron evaluaciones electrocardiográficas derivadas del monitor Holter en 129 pacientes durante un período de doce horas al inicio y en situación de equilibrio. No se detectó prolongación del intervalo QT tras dosis supraterapéuticas (9 mg/día o 18 mg/día). Ningún paciente tratado con cariprazina experimentó aumentos del QTc  $\geq 60$  ms con respecto al inicio, y ningún paciente experimentó un QTc  $> 500$  ms en el estudio.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Eficacia con el uso a corto plazo*

La eficacia de la cariprazina para el tratamiento de la esquizofrenia aguda se estudió en tres estudios aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciego, controlados con placebo y de 6 semanas de duración en los que se incluyó a 1.754 pacientes de entre 18 y 60 años. La variable primaria fue el cambio desde la situación basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS, por sus siglas en inglés) y la variable secundaria fue el cambio desde la situación basal hasta la semana 6 en la puntuación de la escala de la impresión clínica global-gravedad (CGI-S, por sus siglas en inglés) en todos los estudios de esquizofrenia aguda. En un estudio multinacional controlado con placebo utilizando dosis fijas de 1,5 mg, 3,0 mg y 4,5 mg de cariprazina y 4,0 mg de risperidona para determinar la sensibilidad del ensayo, todas las dosis de cariprazina y el control activo mostraron mejorías estadísticamente significativas en las variables primaria y secundaria en comparación con el placebo. En otro estudio multinacional controlado con placebo utilizando dosis fijas de 3,0 mg y 6,0 mg de cariprazina y 10 mg de aripiprazol para determinar la sensibilidad del ensayo, ambas dosis de cariprazina y el control activo mostraron mejorías estadísticamente significativas en las variables primaria y secundaria en comparación con el placebo. En un tercer estudio multinacional controlado con placebo utilizando dosis fijas/flexibles de 3,0-6,0 mg y 6,0-9,0 mg de cariprazina, ambos grupos posológicos de cariprazina mostraron mejorías estadísticamente significativas en las variables primaria y secundaria en comparación con el placebo. Los resultados del parámetro de la variable primaria se resumen en la Tabla 2 siguiente. Los resultados del parámetro de la variable secundaria (CGI) y de las variables adicionales respaldaron la variable primaria.

**Tabla 2. Cambio desde la situación basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la PANSS en estudios de exacerbaciones agudas de la esquizofrenia: población por IDT**

	<i>Sit. basal Media <math>\pm</math> DE</i>	<i>Cambio Media MC (EE)</i>	<i>Diferencia de tratamiento frente al placebo (IC del 95 %)</i>	<i>Valor de p</i>
<b>PANSS total (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n = 711)</b>				
Placebo	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/día	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	<b>0,0017</b>
Cariprazina 3 mg/día	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	<b>0,0013</b>
Cariprazina 4,5 mg/día	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<b>&lt; 0,0001</b>
Risperidona 4 mg/día	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	<b>&lt; 0,0001*</b>
<b>RGH-MD-04 (n = 604)</b>				
Placebo	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazina 3 mg/día	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	<b>0,0044</b>
Cariprazina 6 mg/día	95,7 $\pm$ 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<b>&lt; 0,0001</b>
Aripiprazol 10 mg/día	95,6 $\pm$ 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	<b>0,0008*</b>
<b>RGH-MD-05 (n = 439)</b>				
Placebo	96,6 $\pm$ 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazina 3 a 6 mg/día	96,3 $\pm$ 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	<b>0,0029</b>
Cariprazina 6 a 9 mg/día	96,3 $\pm$ 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<b>&lt; 0,0001</b>

IC = intervalo de confianza; IDT = intención de tratar; Media MC = media de mínimos cuadrados;

PANSS = escala de los síndromes positivo y negativo.

\*En comparación con el placebo.

#### *Eficacia con el uso a largo plazo*

Se investigó la eficacia de la cariprazina para el mantenimiento del efecto antipsicótico en un estudio clínico a largo plazo con retirada aleatorizada. En total, 751 pacientes con síntomas agudos de esquizofrenia recibieron cariprazina 3-9 mg/día durante 20 semanas, de los cuales 337 recibieron cariprazina en el intervalo de dosis de 3 a 6 mg/día. A continuación, se aleatorizó a los pacientes estabilizados para recibir dosis fijas de 3 o 6 mg de cariprazina (n = 51) o placebo (n = 51) a doble ciego durante un máximo de 72 semanas. La variable primaria del estudio fue el tiempo hasta la recaída. Al final del estudio, el 49,0 % de los pacientes tratados con placebo frente al 21,6 % de los pacientes tratados con cariprazina presentaron una recaída de los síntomas esquizofrénicos. El tiempo hasta la recaída (92 frente a 326 días según el percentil 25) fue, por tanto, significativamente mayor en el grupo de cariprazina que en el grupo de placebo (p = 0,009).

#### *Eficacia en síntomas predominantemente negativos de esquizofrenia*

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, de 26 semanas de duración y con controles activos, se estudió la eficacia de la cariprazina para el tratamiento de los síntomas predominantemente negativos de esquizofrenia. Se estudió la cariprazina (intervalo de dosis 3-6 mg, dosis deseada 4,5 mg) en comparación con risperidona (intervalo de dosis 3-6 mg, dosis deseada 4 mg) en pacientes con síntomas negativos predominantes persistentes de esquizofrenia (n = 461). El 86 % de los pacientes tenían menos de 55 años, el 54 % eran varones.

Los síntomas negativos predominantes persistentes se definieron como síntomas experimentados durante un período de al menos 6 meses con alto nivel de síntomas negativos y bajo nivel de síntomas positivos [(puntuación del factor de síntomas negativos de la PANSS  $\geq 24$ , una puntuación  $\geq 4$  en un mínimo de 2 de los 3 elementos de la PANSS (N1: indiferencia afectiva, N4: abulia y N6: alogia) y una puntuación del factor de síntomas positivos de la PANSS  $\leq 19$ ]. Se excluyó a los pacientes con síntomas negativos secundarios, tales como síntomas depresivos moderados o graves y con parkinsonismo (SEP) clínicamente relevante.

Tanto el grupo de pacientes tratados con cariprazina como el tratado con risperidona mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el cambio respecto al valor basal para el parámetro de eficacia principal, la puntuación del factor de síntomas negativos de la PANSS (PANSS-FSNS; p < 0,001). No obstante, se observó una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,002) en favor de la cariprazina sobre la risperidona desde la semana 14 en adelante (Tabla 3). Tanto el grupo de pacientes tratados con cariprazina como el tratado con risperidona mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el cambio respecto al valor basal para el parámetro de eficacia secundario, la puntuación total de la escala de funcionamiento personal y social (PSP; p < 0,001). No obstante, se observó una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,001) en favor de la cariprazina sobre la risperidona desde la semana 10 en adelante (Tabla 3).

Las diferencias en las escalas de la impresión clínica global de gravedad (p = 0,005) y mejoría (p < 0,001), así como en las tasas de respuesta PANSS-FSNS (PANSS-FSNS  $\geq 30$  % de mejoría en la semana 26, p = 0,003) respaldaron los resultados de los parámetros de eficacia primario y secundario.

**Tabla 3. Resumen de resultados del estudio RGH-188-005**

Parámetro de eficacia	Media de MC de cariprazina	Media de MC de risperidona	Diferencia de tratamiento estimada	IC del 95 %	Valor de p
PANSS-FSNS en la situación basal	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS en la semana 26	18,5	19,6	-	-	-
CrVB de la PANSS-FSNS hasta la semana 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP total en la situación basal	48,8	48,2	-	-	-

PSP total en la semana 26	64,0	59,7	-	-	-
CrVB de la PSP total hasta la semana 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CrVB = cambio respecto al valor basal

### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con cariprazina en uno o más subgrupos de población pediátrica en el tratamiento de la esquizofrenia. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La cariprazina tiene dos metabolitos farmacológicamente activos con actividad similar a la de la cariprazina, desmetil cariprazina (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR). La exposición a la cariprazina total (suma de cariprazina + DCAR y DDCAR) se aproxima al 50 % de la exposición en situación de equilibrio en ~1 semana de administración diaria mientras que el 90 % de la exposición en situación de equilibrio se logra en 3 semanas. En situación de equilibrio, la exposición a la DDCAR es aproximadamente de dos a tres veces mayor que a la cariprazina y la exposición a la DCAR es aproximadamente el 30 % de la exposición a la cariprazina.

### Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la cariprazina. La cariprazina se absorbe bien después de su administración oral. Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas máximas de cariprazina y sus principales metabolitos activos tienen lugar por lo general aproximadamente a las 3-8 horas después de la dosis.

La administración de una dosis única de 1,5 mg de cariprazina con una comida con alto contenido graso (de 900 a 1.000 calorías) no afectó significativamente a la  $C_{\text{máx}}$  o el AUC de la cariprazina (el  $AUC_{0-\infty}$  aumentó en un 12 %, la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó en <5 % con alimentación frente a estado de ayuno). El efecto de los alimentos sobre la exposición de los metabolitos DCAR y DDCAR también fue mínimo.

La cariprazina se puede administrar con o sin alimentos.

### Distribución

Según un análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución aparente (V/F) fue de 916 l para la cariprazina, 475 l para la DCAR y 1.568 l para la DDCAR, lo que indica una amplia distribución de cariprazina y sus principales metabolitos activos. La cariprazina y sus principales metabolitos activos se unen intensamente (96 a 97 % para CAR, 94 % a 97 % para DCAR y 92 % a 97 % para DDCAR) a las proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

El metabolismo de la cariprazina implica desmetilación (DCAR y DDCAR), hidroxilación (hidroxicariprazina, HCAR) y una combinación de desmetilación e hidroxilación (hidroxidesmetilcariprazina, HDCAR e hidroxididesmetilcariprazina, HDDCAR). Los metabolitos de HCAR, HDCAR e HDDCAR se biotransforman posteriormente en sus correspondientes conjugados de sulfato y glucurónido. Se produce un metabolito adicional, ácido desdiclorofenil piperazina cariprazina (DDCPPCAR), mediante desalquilación y posterior oxidación de la cariprazina. La cariprazina se metaboliza por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP2D6, a DCAR y HCAR. La DCAR se metaboliza aún más por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP2D6 a DDCAR y HDCAR. La DDCAR se metaboliza aún más a HDDCAR por el CYP3A4.

La cariprazina y sus principales metabolitos activos no son sustratos de la glucoproteína P (gpP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3), y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Esto sugiere que es poco probable una interacción de la cariprazina con inhibidores de la gpP, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP.

### Eliminación

La eliminación de la cariprazina y sus principales metabolitos activos tiene lugar principalmente a través del metabolismo hepático. Tras la administración de 12,5 mg/día de cariprazina a pacientes con esquizofrenia, el 20,8 % de la dosis se excretó en la orina como cariprazina y sus metabolitos.

La cariprazina inalterada se excreta en el 1,2 % de la dosis en la orina y en el 3,7 % de la dosis en las heces.

La semivida terminal media (de 1 a 3 días para cariprazina y DCAR y de 13 a 19 días para DDCAR) no es pronóstica del tiempo para alcanzar la situación de equilibrio o la disminución de la concentración plasmática después de la interrupción del tratamiento. Para el tratamiento de pacientes tratados con cariprazina, la semivida eficaz es más relevante que la semivida terminal. La semivida (funcional) eficaz es ~2 días para cariprazina y DCAR, 8 días para DDCAR y ~1 semana para la cariprazina total. La concentración plasmática de cariprazina total se reducirá gradualmente después de la suspensión o interrupción de la dosis. La concentración plasmática de cariprazina total se reduce en un 50 % en ~1 semana y se produce una disminución de más del 90 % en la concentración total de cariprazina en ~3 semanas.

### Linealidad

Después de la administración en dosis repetidas, la exposición plasmática a la cariprazina y sus dos principales metabolitos activos, desmetilcariprazina (DCAR) y didesmetilcariprazina (DDCAR), aumenta proporcionalmente en el intervalo de dosis terapéutica de 1,5 a 6 mg.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Se realizó un modelado farmacocinético poblacional utilizando datos de los pacientes incluidos en el programa clínico de cariprazina para la esquizofrenia con diferentes niveles de función renal, incluida la función renal normal (aclaramiento de creatinina [CrCl]  $\geq 90$  ml/min), así como insuficiencia renal leve (CrCl de 60 a 89 ml/min) y moderada (CrCl de 30 a 59 ml/min). No se observó ninguna relación significativa entre el aclaramiento plasmático de cariprazina y el aclaramiento de creatinina.

No se ha evaluado la cariprazina en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min; ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Se realizó un estudio de 2 partes (una única dosis de 1 mg de cariprazina [Parte A] y una dosis diaria de 0,5 mg de cariprazina durante 14 días [Parte B]) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (clases A y B de Child-Pugh). En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada presentaron hasta aproximadamente un 25 % más de exposición ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) a cariprazina y hasta aproximadamente un 45 % menos de exposición a los principales metabolitos activos, desmetilcariprazina y didesmetilcariprazina, tras una única dosis de 1 mg de cariprazina o 0,5 mg de cariprazina durante 14 días.

La exposición total (AUC y  $C_{\text{máx}}$ ) a los metabolitos activos totales (CAR+DCAR+DDCAR) disminuyó en un 21-22 % y en un 13-15 % en la insuficiencia hepática (IH) leve o moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos si se contemplaban las concentraciones libres + unidas, mientras que para los metabolitos libres totales se calculó una disminución del 12-13 % y un aumento del 20-25 % en pacientes con IH leve y moderada, respectivamente, tras múltiples administraciones de cariprazina.

No se ha evaluado la cariprazina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh; ver sección 4.2).

#### *Edad, sexo y raza*

En el análisis FC de la población, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros FC (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de la suma de cariprazina y sus principales metabolitos activos) basadas en la edad, el sexo y la raza. Este análisis incluyó a 2.844 pacientes de diferentes razas, y en él participaron 536 pacientes de entre 50 y 65 años. De los 2.844 pacientes, 933 fueron mujeres (ver sección 4.2). Los datos son limitados en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años

#### *Tabaquismo*

Dado que la cariprazina no es un sustrato del CYP1A2, el tabaquismo no debe tener efecto alguno sobre la farmacocinética de la cariprazina.

#### Posibles efectos de la cariprazina sobre otros medicamentos

La cariprazina y sus principales metabolitos activos no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4, y no fueron inhibidores del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 *in vitro*. La cariprazina y sus principales metabolitos activos no son inhibidores de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) y transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) *in vitro*. DCAR y DDCAR no fueron inhibidores del transportador gpP, aunque la cariprazina fue un inhibidor de gpP en el intestino (ver sección 4.5).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La cariprazina produjo cataratas bilaterales y cambios secundarios de la retina (desprendimiento de retina y degeneración quística) en perros. El nivel de exposición (AUC de la cariprazina total) sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad ocular es 4,2 veces la exposición clínica del AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg/día. Se observó una mayor incidencia de degeneración/atrofia retiniana en ratas albinas en el estudio de 2 años a exposiciones clínicamente relevantes.

Se observó fosfolipidosis en los pulmones de las ratas, los perros y los ratones (con o sin inflamación) y en la corteza suprarrenal de los perros a exposiciones clínicamente relevantes. Se observó inflamación en los pulmones de los perros que recibieron dosis durante 1 año a exposiciones del AUC de 2,7 (machos) y 1,7 (hembras) veces la exposición clínica al MRHD. No se observó inflamación al final del período de 2 meses sin el medicamento a una exposición 4,2 veces la exposición clínica al MRHD; sin embargo, seguía habiendo inflamación a dosis más altas.

Se observó hipertrofia de la corteza suprarrenal a 4,1 veces la exposición clínica en la MRHD en ratas (solo hembras) y en concentraciones plasmáticas de cariprazina total clínicamente relevantes en ratones. En perros, se halló hipertrofia/hiperplasia reversible y vacuolación/vesiculación de la corteza suprarrenal con un NOAEL de 4,2 veces la exposición clínica al MRHD.

En las ratas hembra, se observaron menores índices de fertilidad y fecundación en exposiciones clínicamente relevantes según la superficie corporal en  $mg/m^2$ . No se observaron efectos sobre la fertilidad en los machos a exposiciones de hasta 4,3 veces la exposición clínica al MRHD.

La administración de cariprazina a ratas durante el período de organogenia causó malformaciones, menor supervivencia de las crías y retrasos en el desarrollo a menores exposiciones al fármaco que la exposición en humanos a la MRHD de 6 mg/día. En conejos, la cariprazina causó toxicidad materna, pero no toxicidad fetal a exposiciones de hasta 5,8 veces la exposición clínica al MRHD.

La administración de cariprazina a ratas preñadas durante el período de organogenia, durante la gestación y el período lactancia a exposiciones clínicamente relevantes redujo la supervivencia

posnatal, el peso al nacer y el peso corporal posterior al destete de las crías de la primera generación. Además, se observaron cuerpos pálidos y fríos y retrasos en el desarrollo (papilas renales no desarrolladas/subdesarrolladas y disminución del reflejo de sobresalto auditivo en machos) en ausencia de toxicidad materna. La función reproductora de las crías de la primera generación no se vio afectada; sin embargo, las crías de la segunda generación también tuvieron signos clínicos similares y menor peso corporal.

La cariprazina y sus metabolitos se excretaron en la leche de las ratas durante la lactancia.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Almidón (de maíz) pregelatinizado  
Estearato de magnesio

#### Cubierta de la cápsula (cápsula de 1,5 mg)

Dióxido de titanio (E 171)  
Gelatina

#### Cubierta de la cápsula (cápsula de 3 mg)

Rojo Allura AC (E 129)  
Azul brillante FCF (E 133)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Gelatina

#### Cubierta de la cápsula (cápsula de 4,5 mg)

Rojo Allura AC (E 129)  
Azul brillante FCF (E 133)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Gelatina

#### Cubierta de la cápsula (cápsula de 6 mg)

Azul brillante FCF (E 133)  
Rojo Allura AC (E 129)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Gelatina

#### Tinta de impresión (negra: cápsulas de 1,5 mg, 3 mg y 6 mg)

Laca  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Propilenglicol  
Hidróxido de potasio

#### Tinta de impresión (blanca: cápsula de 4,5 mg)

Laca

Dióxido de titanio (E 171)  
Propilenglicol  
Simeticona

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

5 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.  
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster duro transparente de PVC/PE/PVDC sellado en caliente sobre una lámina de aluminio duro envasado en una caja cartón.

### Reagila 1,5 mg y Reagila 3 mg cápsulas duras

Las cajas contienen 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 cápsulas duras.

### Reagila 4,5 mg y Reagila 6 mg cápsulas duras

Las cajas contienen 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1209/001-042

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 de Julio de 2017  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 1,5 mg cápsulas duras  
cariprazina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 1,5 mg de cariprazina.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Cápsula dura**

7 cápsulas duras  
14 cápsulas duras  
21 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
49 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
84 cápsulas duras  
90 cápsulas duras  
98 cápsulas duras

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**Se debe incluir un código QR**

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

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

reagila 1,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

blíster

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 1,5 mg cápsulas duras  
cariprazina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 3 mg cápsulas duras  
cariprazina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 3 mg de cariprazina.

### **3 LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene rojo Allura AC (E 129). Para mayor información consultar el prospecto .

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Cápsula dura**

7 cápsulas duras  
14 cápsulas duras  
21 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
49 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
84 cápsulas duras  
90 cápsulas duras  
98 cápsulas duras

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**Se debe incluir un código QR**  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

reagila 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

blíster

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 3 mg cápsulas duras  
cariprazina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 4,5 mg cápsulas duras  
cariprazina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 4,5 mg de cariprazina.

### **3 LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene rojo Allura AC (E 129). Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Cápsula dura**

7 cápsulas duras  
21 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
49 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
84 cápsulas duras  
90 cápsulas duras  
98 cápsulas duras

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**Se debe incluir un código QR**  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

reagila 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

blíster

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 4,5 mg cápsulas duras  
cariprazina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Caja de cartón**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 6 mg cápsulas duras  
cariprazina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 6 mg de cariprazina.

### **3 LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene rojo Allura AC (E 129). Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

**Cápsula dura**

7 cápsulas duras  
21 cápsulas duras  
28 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
49 cápsulas duras  
56 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
84 cápsulas duras  
90 cápsulas duras  
98 cápsulas duras

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**Se debe incluir un código QR**  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

reagila 6 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

blíster

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Reagila 6 mg cápsulas duras  
cariprazina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**Reagila 1,5 mg cápsulas duras**  
**Reagila 3 mg cápsulas duras**  
**Reagila 4,5 mg cápsulas duras**  
**Reagila 6 mg cápsulas duras**

cariprazina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Reagila y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Reagila
3. Cómo tomar Reagila
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Reagila
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es Reagila y para qué se utiliza

Reagila contiene el principio activo cariprazina y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar a pacientes adultos con esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad caracterizada por síntomas como escuchar, ver o sentir cosas que no existen (alucinaciones), desconfianza, creencias erróneas, habla y comportamiento incoherentes e inexpresividad emocional. Las personas que padecen este trastorno pueden sentirse deprimidas, angustiadas, culpables, tensas o incapaces de iniciar o mantener actividades programadas, poco dispuestas a hablar, carentes de respuesta emocional a una situación que normalmente despertaría sentimientos en los demás.

### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Reagila

#### No tome Reagila

- si es alérgico a la cariprazina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando medicamentos utilizados para tratar:
  - la hepatitis causada por el virus de la hepatitis C (medicamentos que contienen boceprevir o telaprevir)
  - infecciones bacterianas (medicamentos que contienen claritromicina, telitromicina, eritromicina y nafcilina)
  - tuberculosis (medicamentos que contienen rifampicina)
  - infecciones por el VIH (medicamentos que contienen cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, efavirenz y etravirina)
  - infecciones fúngicas (medicamentos que contienen itraconazol, posaconazol, voriconazol)

- y fluconazol)
- Síndrome de Cushing, en que el organismo produce un exceso de cortisol (medicamentos que contienen ketoconazol)
- depresión (fitoterapia que contiene hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y medicamentos que contienen nefazodona)
- epilepsia y convulsiones (medicamentos que contienen carbamazepina, fenobarbital y fenitoína)
- enfermedades cardíacas (medicamentos que contienen diltiazem y verapamilo)
- somnolencia (medicamentos que contienen modafinilo)
- hipertensión pulmonar (medicamentos que contienen bosentán).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico inmediatamente:

- si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo o suicidarse. Los pensamientos y comportamientos suicidas se producen con más frecuencia al inicio del tratamiento.
- si experimenta una combinación de fiebre, sudoración, respiración acelerada, rigidez muscular y letargo o somnolencia (pueden ser signos de síndrome neuroléptico maligno).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Reagila o durante el tratamiento, si:

- ha experimentado o empieza a experimentar agitación e incapacidad para quedarse quieto. Estos síntomas pueden producirse tempranamente durante el tratamiento con Reagila. Informe a su médico si ocurre esto.
- ha experimentado o empieza a experimentar movimientos anormales e involuntarios, más frecuentemente de la lengua o la cara. Informe a su médico si ocurre esto.
- deficiencia visual. Su médico le recomendará que visite a un oftalmólogo.
- tiene latidos cardíacos irregulares o si algún otro familiar tiene antecedentes de latidos cardíacos irregulares (incluida la llamada prolongación del intervalo QT que se observa con control por ECG), e informe a su médico si está tomando otros medicamentos, porque podrían causar o empeorar este cambio del ECG.
- sufre presión arterial alta o baja, enfermedad cardiovascular. Su médico tendrá que comprobar regularmente su presión arterial.
- sufre mareos al levantarse debido a un descenso de la presión arterial, que puede provocarle desvanecimientos.
- tiene antecedentes de coágulos de sangre, o algún otro miembro de su familia tiene antecedentes de coágulos de sangre, ya que los medicamentos para la esquizofrenia se han asociado con la formación de coágulos de sangre.
- tiene antecedentes de ictus, especialmente si usted es de edad avanzada o sabe que tiene otros factores de riesgo de ictus. Informe a su médico inmediatamente si advierte algún signo de ictus.
- padece demencia (pérdida de la memoria y otras capacidades mentales) especialmente si usted tiene una edad avanzada.
- padece enfermedad de Parkinson.
- tiene diabetes o factores de riesgo para la diabetes (p. ej. obesidad, o alguna otra persona de su familia tiene diabetes). Su médico tendrá que comprobar regularmente su nivel de azúcar en sangre ya que Reagila lo puede aumentar. Los signos de niveles altos de azúcar en sangre son sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento del apetito y sensación de debilidad.
- tiene antecedentes de convulsiones o epilepsia.

### Aumento de peso

Reagila puede provocar un aumento de peso significativo que puede afectar a su salud. Su médico comprobará por tanto su peso regularmente.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se recomienda para niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos en estos pacientes.

### **Otros medicamentos y Reagila**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que

tomar cualquier otro medicamento. No puede tomar ciertos medicamentos junto con Reagila (ver sección “No tome Reagila”).

Al tomar Reagila con algunos medicamentos puede ser necesario ajustar la dosis de Reagila o del otro medicamento. Se trata de medicamentos utilizados para tratar enfermedades cardíacas que contienen digoxina, anticoagulantes que contienen dabigatrán o medicamentos que afectan a las funciones mentales.

### **Toma de Reagila con alimentos, bebidas y alcohol**

No debe beber zumo de pomelo durante el tratamiento con Reagila.

No beba alcohol mientras tome Reagila.

### **Embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Reagila. Incluso si se interrumpe el tratamiento, se tienen que utilizar anticonceptivos durante al menos 10 semanas después de la última dosis de Reagila. Esto se debe a que el medicamento permanecerá en el organismo durante algún tiempo después de tomar la última dosis.

#### Embarazo

No debe tomar este medicamento durante el embarazo a menos que su médico se lo haya indicado.

Si el médico decide que debe tomar este medicamento durante el embarazo, el médico vigilará estrechamente a su hijo después del parto. El motivo es que en los recién nacidos de madres que han utilizado este medicamento en el último trimestre (últimos tres meses) del embarazo pueden aparecer los síntomas siguientes:

- temblores, rigidez o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas respiratorios y dificultad para alimentarse.

Si su hijo presenta cualquiera de estos síntomas, debe consultar a su médico.

#### Lactancia

No amamante a su hijo si está tomando Reagila porque no se puede excluir un riesgo para el bebé. Consulte a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Existe un riesgo pequeño o moderado de que el medicamento pueda afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puede producirse somnolencia, mareos y problemas de visión durante el tratamiento con este medicamento (ver sección 4). No conduzca ni maneje herramientas o maquinaria hasta que sepa que este medicamento no le afecta negativamente.

### **Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg cápsulas duras contienen rojo Allura AC (E 129).**

El rojo Allura AC es un colorante que puede causar reacciones de tipo alérgicos.

## **3. Cómo tomar Reagila**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis inicial recomendada es de 1,5 mg una vez al día por vía oral. Posteriormente, su médico puede ajustar lentamente la dosis, a intervalos de 1,5 mg, en función de la eficacia del tratamiento para usted.

La dosis máxima no debe superar los 6 mg una vez al día.

Tome Reagila una vez al día a la misma hora con o sin alimentos.

Si estaba tomando otro medicamento para tratar la esquizofrenia antes de iniciar Reagila, su médico decidirá si interrumpe gradualmente o de inmediato el otro medicamento y el modo de ajustar la dosis de Reagila. Su médico le informará también del modo en que debe actuar si cambia de Reagila a otro medicamento.

#### Pacientes con problemas de riñón o hígado

Si tiene problemas graves de riñón o hígado, Reagila puede no resultar adecuado para usted. Consulte a su médico.

#### Pacientes de edad avanzada

Su médico seleccionará cuidadosamente la dosis adecuada para sus necesidades.

Los pacientes de edad avanzada con demencia (pérdida de memoria) no deben utilizar Reagila.

#### **Si toma más Reagila del que debe**

Si ha tomado más Reagila del que le ha recomendado su médico o si, por ejemplo, un niño lo ha tomado por error, póngase en contacto con su médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo y lleve consigo el envase del medicamento. Puede experimentar mareos por presión arterial baja o latidos cardíacos anormales, puede sentir somnolencia, cansancio, o tener movimientos corporales anormales y problemas para permanecer de pie o caminar.

#### **Si olvidó tomar Reagila**

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a su hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si se olvida de dos o más dosis, consulte a su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Reagila**

Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, perderá sus efectos. Aunque se encuentre mejor, no modifique ni interrumpa su dosis diaria de Reagila a menos que se lo indique su médico, ya que los síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico **inmediatamente** si nota cualquiera de los síntomas siguientes:

- una reacción alérgica intensa consistente en fiebre, hinchazón de boca, cara, labios o lengua, falta de aliento, picor, erupción en la piel y, a veces, descenso de la presión arterial. (*Efecto adverso raro*)
- combinación de fiebre, sudoración, rigidez muscular y somnolencia. Estos podrían ser síntomas del llamado síndrome neuroléptico maligno. (*Efecto adverso con frecuencia no conocida*)
- dolores musculares, calambres musculares o debilidad muscular inexplicables. Pueden ser signos de lesión muscular que pueden provocar problemas de riñón muy graves. (*Efecto adverso raro*)
- síntomas relacionados con coágulos de sangre en las venas, sobre todo de las piernas (sus síntomas son hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta los pulmones y causar dolor torácico y dificultad para respirar. (*Efecto adverso con frecuencia no conocida*)
- pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo o suicidarse, intento de suicidio (*Efecto adverso poco frecuente*)

## Otros efectos adversos

*Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto
- Parkinsonismo: una enfermedad con muchos síntomas que incluyen movimientos corporales lentos o reducidos, lentitud de pensamiento, sacudidas al mover las extremidades (rigidez en rueda dentada), pasos arrastrados, agitación, poca o ninguna expresividad facial, rigidez muscular, babeo

*Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- ansiedad
- somnolencia, dificultad para dormir, sueños anormales, pesadillas, sonambulismo
- mareos
- movimientos involuntarios de torsión y posturas extrañas
- excesivo rechinar de dientes o apretamiento de la mandíbula, babeo, parpadeo persistente como respuesta a golpecitos de la frente (un reflejo anormal), problemas de movimiento, trastorno del movimiento de la lengua (estos se llaman síntomas extrapiramidales)
- visión borrosa
- presión arterial alta
- latidos cardíacos rápidos e irregulares
- disminución o aumento del apetito
- náuseas, vómitos, estreñimiento
- aumento de peso
- cansancio
- los siguientes efectos pueden observarse en pruebas analíticas:
  - aumentos de las enzimas hepáticas
  - aumentos del nivel de creatina fosfocinasa en la sangre
  - cantidad anormal de lípidos (p. ej., colesterol o grasa) en la sangre

*Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- depresión
- confusión repentina e intensa
- sensación de que todo da vueltas
- sentido del tacto desagradable y anormal
- somnolencia, falta de energía o falta de interés en hacer las cosas
- movimientos involuntarios, con más frecuencia de la lengua o la cara. Pueden aparecer tras el uso a corto o a largo plazo.
- disminución o aumento del deseo sexual, problemas de erección
- irritación ocular, alta presión ocular, mala visión,
- problemas de enfoque, de ver de lejos a ver de cerca
- presión arterial baja
- lectura anormal del ECG, impulsos nerviosos anormales en el corazón
- ritmo cardíaco lento e irregular
- hipo
- acidez de estómago
- sed
- dolor al orinar
- micción anormalmente frecuente y abundante
- picor, erupción
- diabetes
- los siguientes efectos pueden observarse en pruebas analíticas:
  - nivel anormal de sodio en la sangre
  - aumento de la glucosa en la sangre (azúcar en la sangre), aumento del pigmento biliar

- (bilirrubina) en la sangre
- anemia (reducción de los niveles de glóbulos rojos)
- aumento de un tipo de glóbulos blancos
- reducción del nivel de hormona estimulante del tiroides (TSH) en la sangre

*Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)*

- convulsiones
- pérdida de memoria, pérdida del habla
- molestia ocular en presencia de luz brillante
- opacidad del cristalino que ocasiona una disminución de la visión (cataratas)
- dificultad para tragar
- reducción de los niveles de un tipo de glóbulos blancos, lo cual puede volverle más propenso a las infecciones
- glándula tiroides hipoactiva

*Efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*

- inflamación del hígado (dolor en la parte superior derecha del abdomen, tono amarillo de los ojos y la piel, debilidad, fiebre)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Reagila**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD y EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Reagila**

- El principio activo es cariprazina.  
Reagila 1,5 mg: cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 1,5 mg de cariprazina.  
Reagila 3 mg: cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 3 mg de cariprazina.  
Reagila 4,5 mg: cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 4,5 mg de cariprazina.  
Reagila 6 mg: cada cápsula dura contiene hidrocloreuro de cariprazina equivalente a 6 mg de

cariprazina.

- Los demás componentes son:

Reagila 1,5 mg cápsulas duras: almidón (de maíz) pregelatinizado, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E 171), gelatina, tinta negra (laca, óxido de hierro negro [E 172], propilenglicol, hidróxido de potasio).

Reagila 3 mg cápsulas duras: almidón (de maíz) pregelatinizado, estearato de magnesio, rojo Allura AC (E 129), azul brillante FCF (E 133), dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), gelatina, tinta negra (laca, óxido de hierro negro [E 172], propilenglicol, hidróxido de potasio) (Ver también sección 2).

Reagila 4,5 mg cápsulas duras: almidón (de maíz) pregelatinizado, estearato de magnesio, rojo Allura AC (E 129), azul brillante FCF (E 133), dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), gelatina, tinta blanca (laca, dióxido de titanio [E 171], propilenglicol, simeticona).

Reagila 6 mg cápsulas duras: almidón (de maíz) pregelatinizado, estearato de magnesio, azul brillante FCF (E 133), rojo Allura AC (E 129), dióxido de titanio (E 171), gelatina, tinta negra (laca, óxido de hierro negro [E 172], propilenglicol, hidróxido de potasio).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Reagila 1,5 mg cápsulas duras: Cápsula dura de gelatina, del número 4 (unos 14,3 mm de longitud), con tapa y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso “GR 1,5” en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen polvo de color blanco a blanco amarillento.
- Reagila 3 mg cápsulas duras: Cápsula dura de gelatina, del número 4 (unos 14,3 mm de longitud), con tapa de color verde opaco y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso “GR 3” en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen polvo de color blanco a blanco amarillento.
- Reagila 4,5 mg cápsulas duras: Cápsula dura de gelatina, del número 4 (unos 14,3 mm de longitud), con tapa y cuerpo de color verde opaco, lleva impreso “GR 4,5” en blanco en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen polvo de color blanco a blanco amarillento.
- Reagila 6 mg cápsulas duras: Cápsula dura de gelatina, del número 3 (unos 15,9 mm de longitud), con tapa de color violeta opaco y cuerpo de color blanco opaco, lleva impreso “GR 6” en negro en el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas contienen polvo de color blanco a blanco amarillento.

Las cápsulas se envasan en un blíster duro transparente de PVC/PE/PVDC sellado en caliente sobre una lámina de aluminio duro. Los blísters se envasan en una caja de cartón.

Reagila 1,5 mg y Reagila 3 mg cápsulas duras están disponibles en tamaños de envase que contienen 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 cápsulas duras.

Reagila 4,5 mg y Reagila 6 mg cápsulas duras están disponibles en tamaños de envase que contienen 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest

Hungría

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

**Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 608 5301

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Recordati Ireland Limited  
Tel: + 353 21 4379400

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 676 353 0 262

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

**Sverige**  
Recordati AB  
Tel: +46 8 545 80 230

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Recordati Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: + 44 1491 576336

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

Se puede acceder a la información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando el código QR a continuación y en la caja exterior con un teléfono inteligente.

La misma información también está disponible en la siguiente URL: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

“Se debe incluir un código QR” + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.