



REAGILA[®]
CARIPRAZINE

VOLLEDIG
VERGOED

RE store functioning
RE-embrace life



DOSING CARD

Reagila is indicated for the treatment of schizophrenia in adult patients¹

Reagila® – Restore functioning – Re-embrace life

DOSAGE STRENGTHS

Available in 4 dosage strengths:

1.5, 3, 4.5 and 6 mg.¹

28 capsules in one package.



1.5 mg



3 mg



4.5 mg



6 mg

Not actual size

DOSING AND UP-TITRATION

SLOW TITRATION

The **starting dose** of Reagila is 1.5 mg.¹ When introducing Reagila to **untreated patients, start with the dose of 1.5 mg** and **slowly escalate the dose** in 1.5 mg increments to a **maximum dose of 6 mg/day**, if needed. The lowest effective dose should be maintained.¹



POSLOGY

To be taken **once daily** with or without food, at the same time of the day.¹

Reagila is intended as **monotherapy** for the treatment of schizophrenia; this also includes treatment of **negative symptoms of schizophrenia**.¹



FAST UP-TITRATION: Dose escalation scheme in clinical trials²

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Durgam, 2014 ⁴	1.5 mg	3.0 mg	4.5 mg	—
Durgam, 2015 ⁵	1.5 mg	3.0 mg	4.5 mg	6.0 mg
Kane, 2015 ⁶	1.5 mg	3.0 mg	(3.0 mg)	6.0 mg

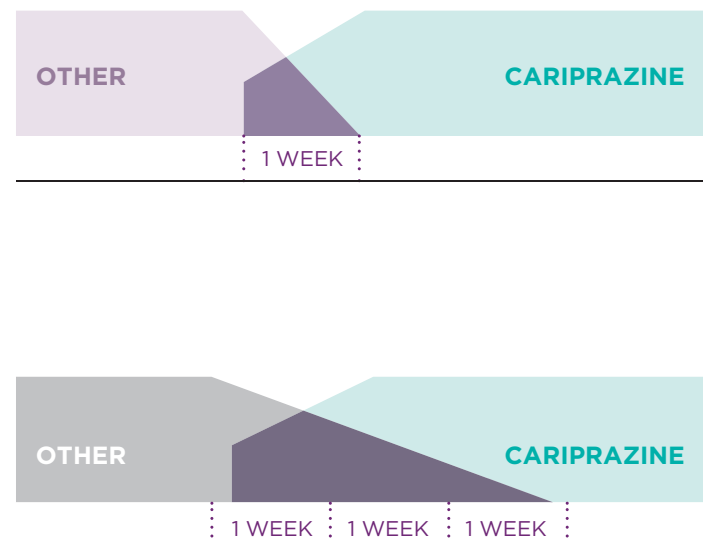
6 week acute studies with cariprazine vs placebo

Reagila® – Restore functioning – Re-embrace life

SWITCHING TO CARIPRAZINE

When **switching from other anti-psychotics to cariprazine**, gradual cross-titration should be considered, with gradual discontinuation of the previous treatment within one week while cariprazine treatment is initiated within that same week.¹

For some drugs (such as asenapine, olanzapine, quetiapine and clozapine) **slower down-titration is advised** (3-4 weeks) to let patients adapt to the withdrawal of cholinergic, histaminergic and alpha-1 adrenergic receptor blockade.³



SWITCHING FROM CARIPRAZINE

When **switching to other antipsychotics from cariprazine**, no gradual cross-titration is needed.¹ The new antipsychotic should be initiated in its lower dose while cariprazine is discontinued.

Due to the **long half-life** of cariprazine (50% decline in ~1 week, greater than 90% decline in ~3 weeks) the dose can be stopped at once.¹



Total effective (functional) half-life of one week (cariprazine and metabolites)

- Patients should be monitored for treatment response and adverse events for several weeks after starting Reagila® and after each dosage change.
- No dose adjustments necessary for mild to moderate renal hepatic impairment.
- Not recommended for severe hepatic impairment.
- Concomitant administration of strong to moderate CYP3A4 inhibitors and strong to moderate CYP3A4 inducers are contraindicated with Reagila®.

Reagila® – Restore functioning – Re-embrace life

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 van de SPC voor het rapporteren van bijwerkingen.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Reagila 1,5 mg – 3mg – 4,5 mg – 6 mg, harde capsules **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke harde capsule bevat een hoeveelheid cariprazinehydrochloride die overeenkomt met 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg – 6 mg cariprazine. **FARMACEUTISCHE VORM:** Harde capsule **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Reagila is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Gelijktijdige toediening van matig sterke tot sterke remmers van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van matig sterke tot sterke inductoren van CYP3A4 **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** ***Suicide-ideatie en suïcidaal gedrag:*** De mogelijkheid van suïcidaliteit (suicide-ideatie, suïcidepoging en daadwerkelijke suicide) is inherent aan psychotische stoornissen en de meeste gemelde gevallen betreffen suïcidaliteit op een vroeg moment na instelling op een antipsychotisch middel of overgang op een ander antipsychotisch middel. Hoogrisicopatiënten dienen bij antipsychotische therapie zorgvuldig in de gaten te worden gehouden. ***Acathisie, rusteloosheid:*** Omdat cariprazine acathisie en rusteloosheid veroorzaakt, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gevoelig zijn voor acathisie of al symptomen van acathisie vertonen. Acathisie treedt vroeg in de behandeling op. Het is daarom belangrijk om de patiënt in de eerste fase van de behandeling nauwgezet te controleren. Een preventiemaatregel is insluipen en behandelingsmaatregelen zijn onder andere cariprazine licht uitsluipen of middelen tegen extrapiramidale symptomen (EPS). De dosering kan worden aangepast op basis van de individuele respons en verdraagbaarheid. ***Tardieve dyskinesie:*** Tardieve dyskinesie is een syndroom met mogelijk irreversibele, ritmische, onwillekeurige bewegingen, hoofdzakelijk van de tong en/of het gezicht, die kunnen ontstaan bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld. Als er bij een patiënt die wordt behandeld met cariprazine klachten en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om met de behandeling te stoppen. ***Ziekte van Parkinson:*** Als antipsychotische geneesmiddelen worden voorgeschreven aan patiënten met de ziekte van Parkinson, kunnen die de onderliggende ziekte en symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. Daarom dienen artsen wanneer ze cariprazine voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson de risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen. ***Symptomen van de ogen/cataract:*** Patiënten bij wie zich symptomen ontwikkelen die mogelijk verband houden met cataract, dienen te worden verwezen voor een oogheelkundig onderzoek en opnieuw te worden geëvalueerd om te bepalen of de behandeling moet worden voortgezet. ***Neuroleptisch maligne syndroom [NMS]:*** Als er zich bij een patiënt klachten en symptomen ontwikkelen die wijzen op NMS, of als de patiënt onverklaarde hoge koorts vertoont zonder verdere klinische verschijnselen van NMS, dient er onmiddellijk met cariprazine te worden gestopt. ***Epileptische aanvallen en convulsies:*** Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen en met aandoeningen die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen. ***Oudere patiënten met dementie:*** Cariprazine is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie en wordt niet aanbevolen voor de behandeling van oudere patiënten met dementie vanwege de kans op een hoger aantal gevallen van overlijden, ongeacht de oorzaak. ***Risico op cerebrovasculaire accidenten [CVA's]:*** In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken is vastgesteld dat het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen bij bepaalde atypische antipsychotica ongeveer 3 keer zo groot is onder patiënten met dementie. Het mechanisme dat aan dit hogere risico ten grondslag ligt, is niet bekend. Een hoger risico voor andere antipsychotica of andere patiëntengroepen kan niet worden uitgesloten. Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor beroerte. ***Hart- en vaatziekten:*** ***Veranderingen in de bloeddruk:*** Cariprazine kan zowel orthostatische hypotensie als hypertensie veroorzaken. Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte met een grotere kans op veranderingen in de bloeddruk. De bloeddruk dient te worden gecontroleerd. ***ECG-veranderingen:*** Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte of bij patiënten met verlenging van de QT-tijd in de familieanamnese en bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die verlenging van de QT-tijd kunnen veroorzaken. ***Veneuze trombo-embolie [VTE]:*** Omdat bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld zich vaak verworven risicofactoren voor VTE voordoen, dienen voorafgaand aan en tijdens de behandeling met cariprazine alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden vastgesteld en dienen er preventieve maatregelen te worden genomen. ***Hyperglykemie en diabetes mellitus:*** Bij patiënten bij wie de diagnose diabetes mellitus is gesteld, of bij patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijv. obesitas, familieanamnese met diabetes), dient de bloedglucosespiegel te worden gecontroleerd wanneer er bij hen met behandeling met atypische antipsychotica wordt begonnen. Er zijn in klinische onderzoeken bij cariprazine bijwerkingen in verband met de bloedglucose gemeld. ***Vrouwen die zwanger kunnen worden:*** Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met cariprazine en tot minstens 10 weken nadat ze met de behandeling met cariprazine zijn gestopt, zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken, dienen een barrièremethode als tweede methode aan de anticonceptie toe te voegen. ***Verandering in gewicht:*** Bij gebruik van cariprazine is aanzienlijke gewichtstoename waargenomen. Het gewicht van patiënten dient regelmatig te worden gecontroleerd. ***Hulpstoffen:*** Reagila 3 mg, 4,5 mg en 6 mg harde capsules bevatten allura rood AC [E129], dat allergische reacties kan veroorzaken. **BIJWERKINGEN:** ***Samenvatting van het veiligheidsprofiel:*** De meest frequent gemelde geneesmiddelbijwerkingen binnen het dosisbereik (1,5 tot 6 mg) van cariprazine waren acathisie (19%) en parkinsonisme (17,5%). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in ernst. ***Lijst van bijwerkingen:*** De bijwerkingen zijn gerangschikt op volgorde van frequentie, de meest frequente bijwerking eerst, waarbij de volgende definities zijn gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend [kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald]. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst gerangschikt. **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen:** *soms:* anemie, eosinofilie; *zelden:* neutropenie; **Immuun-systeem-aandoeningen:** *zelden:* overgevoeligheid; **Endocriene aandoeningen:** *soms:* verlaagde bloedconcentratie thyroïd-stimulerend hormoon; *zelden:* hypothyreoïdie; **Voedings- en stofwisselings-stoornissen:** *vaak:* gewichtstoename, verminderde eetlust, verhoogde eetlust, dyslipidemie; *soms:* afwijkende natriumwaarden in het bloed, verhoogde bloedglucose, diabetes mellitus; **Psychische stoornissen:** *vaak:* slaapstoornissen, angst; *soms:* suïcidaal gedrag, delirium, depressie, libido verlaagd, libido verhoogd, erectiele dysfunctie; **Zenuwstelsel-aandoeningen:** *zeer vaak:* acathisie, parkinsonisme; *vaak:* sedatie, duizeligheid, dystonie, andere extrapiramidale aandoeningen en aandoeningen met abnormale bewegingen; *soms:* lethargie, dysesthesie, dyskinesie, tardieve dyskinesie; *zelden:* epileptische aanvallen/convulsie, amnesie, afasie; *frequentie niet bekend:* neuroleptisch maligne syndroom; **Oog-aandoeningen:** *vaak:* troebel zien; *soms:* irritatie aan de ogen, verhoogde intraoculaire druk, accommodatiestoornis, verminderde gezichtsscherpte; *zelden:* fotofobie, cataract; **Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen:** *soms:* vertigo; **Hart-aandoeningen:** *vaak:* tachyarritmie; *soms:* hartgeleidings-stoornissen, bradyarritmie, verlengde QT-tijd in het electrocardiogram, T-golfafwijkingen in het electrocardiogram; **Bloedvat-aandoeningen:** *vaak:* hypertensie; *soms:* hypotensie; **Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** *soms:* hikken; **Maag-darmstelsel-aandoeningen:** *vaak:* nausea, constipatie, braken; *soms:* gastro-oesofageale refluxziekte; *zelden:* dysfagie; **Lever- en gal-aandoeningen:** *vaak:* verhoogde leverenzymen; *soms:* verhoogd bilirubine in het bloed; *frequentie niet bekend:* toxische hepatitis; **Huid- en onderhuid-aandoeningen:** *soms:* jeuk, huiduitslag; **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** *vaak:* verhoogd creatinekinase in het bloed; *zelden:* rabdomyolyse; **Nier- en urineweg-aandoeningen:** *soms:* dysurie, pollakisurie; **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium:** *frequentie niet bekend:* neonataal onthoudingssyndroom; **Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen:** *vaak:* vermoeidheid; *soms:* dorst. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** Psycholeptica, andere antipsychotica, ATC-code: N05AX15 **WERKINGSMECHANISME:** Het werkingsmechanisme van cariprazine is niet volledig bekend. Het therapeutisch effect van cariprazine kan echter tot stand komen via een combinatie van een partieel agonistische werking op de dopamine D₃- en D₂-receptoren [K_i-waarde van respectievelijk 0,085-0,3 nM en 0,49-0,71 nM] en serotonine 5-HT_{1A}-receptoren [K_i-waarde van 1,4-2,6 nM] en een antagonistische werking op de 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}- en histamine H₁-receptoren [K_i-waarde van respectievelijk 0,58-1,1 nM, 18,8 nM en 23,3 nM]. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Boedapest, Hongarije **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/17/1209/001-040 **AFLEVERINGSWIJZE:** U.R. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 05/2018.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_nl.pdf

Reagila® – Restore functioning – Re-embrace life

1. Reagila summary of product characteristics May 2018.
2. Reagila clinical studies: NCT00404573, NCT00694707, NCT01104766, NCT01104779.
3. Stahl S, *Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide*, 6th edition, Cambridge University Press, 2017.
4. Durgam S et al. *Schizophr Res.* 2014;152:450-457.
5. Durgam S et al. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:e1574-e1582.
6. Kane JM et al. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:367-73.