

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule
Reagila 3 mg tvrde kapsule
Reagila 4,5 mg tvrde kapsule
Reagila 6 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Reagila 3 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0003 mg boje Allura red AC (E 129).

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0008 mg boje Allura red AC (E 129).

Reagila 6 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0096 mg boje Allura red AC (E 129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom bijelom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 1.5“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

Reagila 3 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 3“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim zelenim tijelom te oznakom „GR 4.5“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

Reagila 6 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 3 (približne duljine 15,9 mm) s neprozirnom ljubičastom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 6“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reagila je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza kariprazina je 1,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se nakon toga može polagano povećavati u koracima od 1,5 mg do maksimalne doze od 6 mg/dan. Najnižu učinkovitu dozu treba održavati prema kliničkoj procjeni nadležnog liječnika. Zbog dugog poluvijeka kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, promjene doze neće se u potpunosti reflektirati u plazmi još nekoliko tjedana. Nakon uvođenja kariprazina i nakon svake promjene doze bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog nuspojava i praćenja odgovora na liječenje tijekom nekoliko tjedana (vidjeti dio 5.2).

Prelazak s drugih antipsihotika na kariprazin

Pri prelasku s nekog drugog antipsihotika na kariprazin potrebno je razmotriti postupnu ukriženu titraciju, uz postupan prekid prethodne terapije tijekom uvođenja liječenja kariprazinom.

Prelazak s kariprazina na neki drugi antipsihotik

Pri prelasku s kariprazina na neki drugi antipsihotik nije potrebna postupna ukrižena titracija, već liječenje novim antipsihotikom treba započeti najnižom dozom dok se primjena kariprazina prekida. Potrebno je uzeti u obzir da će se plazmatska koncentracija kariprazina i njegovih aktivnih metabolita smanjiti za 50% za ~1 tjedan (vidjeti dio 5.2).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, treba preskočiti propuštenu dozu te uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ne preporučuje se uzimanje dvostruke doze da bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min i < 89 ml/min). Sigurnost i djelotvornost kariprazina nisu se ocjenjivale u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min). Primjena kariprazina ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 5 i 9). Sigurnost i djelotvornost kariprazina se nije ocjenjivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 10 i 15). Primjena kariprazina ne

preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Dostupni podaci o primjeni kariprazina u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nisu dovoljni da bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Potreban je dodatni oprez kod odabira doze u starijeg bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kariprazina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Reagila je namijenjena za peroralnu primjenu i uzima se jedanput na dan u isto doba dana, s hranom ili bez nje.

Reagila raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao zamjena za Reagila tvrde kapsule u bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem tvrdih kapsula ili u bolesnika koji preferiraju raspadljive tablete za usta.

Tijekom liječenja kariprazinom treba izbjegavati alkohol (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena jakih CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne misli i ponašanje

Moguća pojava suicidalnosti (suicidalne ideje, pokušaj samoubojstva i izvršenje samoubojstva) svojstvena je psihičkim bolestima i uglavnom se prijavljuje rano nakon započinjanja ili promjene terapije antipsihoticima. Visokorizične bolesnike koji se liječe antipsihoticima potrebno je strogo nadzirati.

Akatizija, nemir

Akatizija i nemir su česte nuspojave antipsihotika. Akatizija je poremećaj pokreta koji karakterizira osjećaj unutarnjeg nemira i neodgodiva potreba za stalnim kretanjem, kao i radnjama kao što su ljuljanje tijekom stajanja ili sjedenja, podizanje stopala poput marširanja u mjestu i križanje i razdvajanje nogu tijekom sjedenja. Budući da kariprazin uzrokuje akatiziju i nemir, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika sklonim aktaziji ili koji već pokazuju simptome akatizije. Aktazija se razvija u ranoj fazi liječenja. Stoga je strogi nadzor važan u prvoj fazi liječenja. Prevencija uključuje sporu titraciju na višu dozu; mjere liječenja uključuju sporu titraciju na nižu dozu kariprazina ili lijekove za anti-ekstrapiramidalne simptome (EPS). Doza se može prilagođavati prema individualnom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom koji se sastoji od potencijalno ireverzibilnih, ritmičkih, nevoljnih pokreta, pretežno jezika i/ili lica, koji se mogu razviti u bolesnika liječenih antipsihoticima. Ako se u bolesnika liječenih kariprazinom pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid terapije.

Parkinsonova bolest

Ako se propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovnu bolest i simptome Parkinsonove bolesti. Liječnici stoga trebaju procijeniti rizike u odnosu na koristi kada kariprazin propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću.

Očni simptomi/katarakta

U nekliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao neprozirnost leće/kataraktu u pasa (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3). Međutim, u ispitivanjima primjene lijeka kod ljudi, nije utvrđena uzročno-posljedična veza između pojave lentikularnih promjena/katarakte i primjene kariprazina. Ipak, bolesnike kod kojih bi došlo do razvoja simptoma potencijalno povezanih s kataraktom treba savjetovati da obave oftalmološki pregled i treba ih se ponovno procijeniti za nastavak liječenja.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Kod liječenja antipsihoticima prijavljen je potencijalno smrtonosan skup simptoma pod nazivom NMS. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, mišićnom ukočenošću, povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu, promjenama mentalnog statusa i znakovima autonomne nestabilnosti (nepravilni otkucaji srca ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, odmah se mora prekinuti primjena kariprazina.

Napadaji i konvulzije

Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili stanja koja mogu smanjiti prag za konvulzije.

Stariji bolesnici s demencijom

Kariprazin se nije ispitivao u starijih bolesnika s demencijom i ne preporučuje se za liječenje starijih bolesnika s demencijom uslijed povećanog rizika od ukupne smrtnosti.

Rizik od cerebrovaskularnog infarkta (CVI)

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, kod primjene nekih atipičnih antipsihotika u populaciji bolesnika s demencijom primijećen je približno 3 puta veći rizik od CVI-ja. Mehanizam koji dovodi do tog povećanja rizika nije poznat. Povećan rizik ne može se isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija bolesnika. Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za moždani udar.

Kardiovaskularni poremećaji

Promjene krvnog tlaka

Kariprazin može uzrokovati i ortostatsku hipotenziju i hipertenziju (vidjeti dio 4.8). Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest koja može stvoriti predispoziciju za promjene krvnog tlaka. Potrebno je pratiti krvni tlak.

Promjene na elektrokardiogramu (EKG)

U bolesnika liječenih antipsihoticima može doći do produljenja QT intervala.

U kliničkom ispitivanju dizajniranom da procijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala, kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna (vidjeti dio 4.8). Stoga, kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili onih koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala te u

bolesnika liječenih lijekovima koji mogu uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1).

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja kariprazinom te poduzeti preventivne mjere.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika s potvrđenom dijagnozom šećerne bolesti ili onih s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima potrebno je pratiti razine glukoze u serumu. U kliničkim su ispitivanjima kod primjene kariprazina prijavljene nuspojave povezane s glukozom (vidjeti dio 5.1).

Promjena tjelesne težine

Kod primjene kariprazina primijećeno je značajno povećanje tjelesne težine. Potrebno je redovno pratiti tjelesnu težinu bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4

Istodobna primjena kariprazina s umjerenim inhibitorima CYP3A4 može rezultirati povećanom ukupnom izloženosti kariprazinu. Preporuča se praćenje individualnog odgovora i podnošljivosti te, ako je potrebno, (privremeno) smanjivanje doze kariprazina kako bi se uzelo u obzir moguće povećanje izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Reagila tvrde kapsule od 3 mg, 4,5 mg i 6 mg sadrže boju Allura red AC (E 129), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na kariprazin

U metabolizmu kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita, desmetilkariprazina (DCAR) i didesmetilkariprazina (DDCAR), uglavnom posreduje CYP3A4, uz manji doprinos CYP2D6.

Inhibitori CYP3A4

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, uzrokovao je udvostručenje plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu (zbroj kariprazina i njegovih aktivnih metabolita) tijekom kratkotrajne (4-dnevne) istodobne primjene, bilo da su razmatrani samo nevezani ili nevezani i vezani spojevi. Zbog dugog poluvijeka aktivnih spojeva kariprazina, može se očekivati daljnji porast plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu tijekom dugotrajnije istodobne primjene. Stoga je istodobna primjena kariprazina sa jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevirom, klaritromicinom, kobicistatom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, posakonazolom, ritonavirom, sakvinavirom, telaprevirom, telitromicinom, vorikonazolom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Eritromicin (500 mg dvaput na dan), umjereni inhibitor CYP3A4, je uzrokovao povećanje plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu nakon 3 tjedna istodobne primjene, pri čemu je povećanje iznosilo u prosjeku 1,4 puta (raspon od 1,03 do 2,32 puta). Stoga se tijekom razdoblja istodobne primjene kariprazina s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom, diltiazemom, verapamilom) preporučuje praćenje individualnog odgovora i podnošljivosti, te, ako je potrebno, (privremeno) smanjenje doze kariprazina zbog mogućeg povećanja izloženosti. Zbog dugog poluvijeka kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, početak ili prekid liječenja umjerenim inhibitorom CYP3A4 ili promjena doze, neće se u potpunosti odraziti na koncentracije lijeka u plazmi

sve do nakon nekoliko tjedana. Bolesnike treba pratiti radi nuspojava i terapijskog odgovora nekoliko tjedana nakon početka ili prekida liječenja lijekom koji uzrokuje interakciju ili nakon svake promjene doze kariprazina.

Treba izbjegavati kozumiranje soka od grejpa.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 može dovesti do značajnog smanjenja izloženosti ukupnom kariprazinu, pa je istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*], bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP2D6

Put posredovan preko CYP2D6 ima malu ulogu u metabolizmu kariprazina, glavni put je posredovan preko CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da bi inhibitori CYP2D6 mogli imati klinički značajan utjecaj na metabolizam kariprazina.

Potencijal kariprazina za djelovanje na druge lijekove

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Kariprazin je inhibitor P-gp-a *in vitro* pri svojoj teoretski maksimalnoj koncentraciji u crijevima. Iako kliničke posljedice tog učinka nisu posve jasne, primjena supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom, poput dabigatrana i digoksina, mogla bi zahtijevati dodatno praćenje i prilagodbu doze.

Hormonski kontraceptivi

U ispitivanju interakcija između lijekova, 28-dnevno liječenje kariprazinom u dozi od 6 mg na dan nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

Farmakodinamičke interakcije

Budući da kariprazin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, potreban je oprez kad se Reagila primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnjih živčani sustav i alkoholom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi se mora savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Reagilu. Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze Reagile.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kariprazina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući razvojne malformacije u štakora (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Reagila ne preporučuje se u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Zbog spore eliminacije aktivnih spojeva potrebno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon prekida liječenja kariprazinom.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući kariprazin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik da se nakon poroda razviju nuspojave, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja od lijeka, koje mogu varirati prema težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Težina tih

komplikacija je varirala; dok su u nekim slučajevima simptomi bili samoograničavajući, u drugima je novorođenčadi bilo potrebno potpuno liječenje u jedinici intenzivnog liječenja i produljena hospitalizacija. Zbog toga novorođenčad treba pomno nadzirati.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kariprazin ili njegovi glavni aktivni metaboliti u majčino mlijeko. Kariprazin i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja kariprazinom.

Plodnost

Učinak kariprazina na plodnost ljudi nije se ocjenjivala. U ispitivanjima na štakorima primijećeni su niži indeksi plodnosti i začeca u ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kariprazin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju opasnim strojevima, uključujući motorna vozila, dok se ne uvjere da liječenje lijekom Reagila ne utječe negativno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene kariprazina u navedenom rasponu doza (1,5 – 6 mg) bile su akatizija (19%) i parkinsonizam (17,5%). Većina događaja bila je blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka utemeljene na objedinjenim podacima iz ispitivanja kariprazina u liječenju shizofrenije prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima u Tablici 1.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, počevši od najčešćih, u skladu sa sljedećom kategorizacijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave lijeka koje se javljaju u bolesnika sa shizofrenijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000)	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija eozinofilija	neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			snižena vrijednost tireostimuliraj ućeg hormona u krvi	hipotireoza	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane		dislipidemija povećanje tjelesne težine smanjen apetit pojačan apetit	odstupanja vrijednosti natrija u krvi šećerna bolest povišena vrijednost glukoze u krvi		
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja ¹ tjeskoba	suicidalno ponašanje delirij depresija smanjen libido povećan libido erektilna disfunkcija		
Poremećaji živčanog sustava	akatzizija ² parkinsonizam ³	sedacija omaglica distonija ⁴ druge ekstrapiramidn e bolesti i poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretanjama ⁵	tardivna diskinezija diskinezija ⁶ dizestezija letargija	napadaji/ konvulzije amnezija afazija	neuroleptički maligni sindrom
Poremećaji oka		zamagljen vid	povišen intraokularni tlak poremećaj akomodacije oka smanjena oštrina vida iritacija oka	katarakta fotofobija	
Poremećaji uha i labirinta			vrtoglavica		
Srčani poremećaji		tahiaritmija	poremećaji srčane provodljivosti bradiaritmija produljenje QT intervala na elektrokardiog ramu abnormalan T-val na elektrokardiog ramu		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			štucavica		
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje mučnina konstipacija	gastroezofagus na refluksna bolest	disfagija	
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti bilirubina u krvi		toksični hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus osip		
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi		rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija polakizurija		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	žed		

¹Poremećaji spavanja: nesanica, abnormalni snovi/noćne more, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja, disomnija, hipersomnija, poteškoće s usnivanjem, poteškoće održavanja spavanja, noćne more, poremećaj spavanja, mjesečarenje, ranojutarnje buđenje

²Akatizija: akatizija, psihomotorička hiperaktivnost, nemir

³Parkinsonizam: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, „zupčasta ukočenost“, ekstrapiramidni poremećaj, poremećaj hoda, hipokinezija, ukočenost zglobova, tremor, hipomimija, mišićna ukočenost, mišićno-koštana ukočenost, ukočenost vrata, parkinsonizam

⁴Distonija: blefarospazam, distonija, mišićna napetost, oromandibularna distonija, tortikolis, trizmus

⁵Druge ekstrapiramidne bolesti i poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretnjama: poremećaj ravnoteže, bruksizam, slinjenje, dizartrija, poremećaj hoda, abnormalan glabelarni refleks, hiporefleksija, poremećaj kretanja, sindrom nemirnih nogu, hipersekrecija sline, poremećaj pokreta jezika

⁶Diskinezija: koreoatetoz, diskinezija, grimase, okulogirna kriza, protruzija jezika

Opis odabranih nuspojava

Neprozirnost leće/katarakta

U nekliničkim ispitivanjima kariprazina opažen je razvoj katarakte (vidjeti dio 5.3). Stoga se u kliničkim ispitivanjima pomoću slit lampe pažljivo pratio mogući nastanak katarakte, a bolesnici s postojećom kataraktom nisu se uključivali u ispitivanja. Tijekom programa kliničkog razvoja kariprazina za liječenje shizofrenije, zabilježeno je nekoliko slučajeva katarakte koji su karakterizirani manjom neprozirnosti leće bez poremećaja vida (13/3192; 0,4%). Neki od ovih bolesnika imali su ometajuće faktore. Najčešće prijavljivana očna nuspojava bila je zamagljen vid (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazin: 22/2048; 1,1%).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja, incidencija EPS-a opažena je u 27%, 11,5%, 30,7% i 15,1% bolesnika liječenih kariprazinom, placebo, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Akatizija je prijavljena u 13,6%, 5,1%, 9,3% i 9,9% bolesnika liječenih kariprazinom, placebo, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Parkinsonizam je iskusilo 13,6%, 5,7%, 22,1% i 5,3% bolesnika liječenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom. Distonija je opažena u 1,8%, 0,2%, 3,6% i 0,7% bolesnika liječenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom.

U placebo kontroliranom dijelu ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, EPS je primijećen u 13,7% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 3,0% bolesnika liječenih placebo. Akatizija je prijavljena u 3,9% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 2,0% bolesnika liječenih placebo. Parkinsonizam je iskusilo 7,8% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, odnosno 1,0% bolesnika liječenih placebo.

Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, EPS je prijavljen u 14,3% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, te u 11,7% bolesnika liječenih risperidonom. Akatizija je prijavljena u 10,0% bolesnika liječenih kariprazinom, te u 5,2% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Parkinsonizam je iskusilo 5,2% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, odnosno 7,4% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Većina slučajeva EPS-a bila je blagog do umjerenog intenziteta te ih je bilo moguće zbrinuti uobičajenim lijekovima za EPS. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava povezanih s EPS-om bila je niska.

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze. Učestalost je nepoznata.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

Kod liječenja antipsihoticima često se primjećuju povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST]). Prema podacima kliničkih ispitivanja kariprazina incidencija nuspojava u vidu povišenih vrijednosti ALT-a, AST-a javila se u 2,2% bolesnika liječenih kariprazinom, 1,6% bolesnika liječenih risperidonom i 0,4% bolesnika liječenih placebo. Niti jedan od bolesnika liječenih kariprazinom nije imao oštećenje funkcije jetre.

Promjene tjelesne težine

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja postojala su blaga povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine u skupini liječenoj kariprazinom naspram skupine liječene placebo; 1 kg, odnosno 0,3 kg. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti nije bilo klinički značajne razlike u promjeni vrijednosti tjelesne težine s početka ispitivanja naspram vrijednosti na kraju ispitivanja (1,1 kg za kariprazin i 0,9 kg za placebo). U otvorenoj fazi ispitivanja tijekom 20 tjedana liječenja kariprazinom kod 9% bolesnika došlo je do potencijalno klinički značajnog (PKZ) povećanja tjelesne težine (definirano kao povećanje $\geq 7\%$), dok je tijekom dvostruko slijepe faze kod 9,8% bolesnika koji su nastavili liječenje kariprazinom došlo do klinički značajnog povećanja tjelesne težine naspram 7,1% bolesnika randomiziranih za primanje placebo nakon 20 tjedana otvorenog liječenja kariprazinom. Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, srednja vrijednost promjene tjelesne težine bila je -0,3 kg za kariprazin i +0,6 kg za risperidon, dok je PKZ povećanje tjelesne težine uočeno kod 6% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom te kod 7,4% bolesnika iz skupine

liječene risperidonom.

Produljenje QT intervala

U kliničkom ispitivanju dizajniranom da ocijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U drugim kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna. Tijekom dugotrajnog, otvorenog perioda liječenja, 3 bolesnika (0,4%) imalo je QTcB > 500 ms, od kojih je jedan također imao QTcF > 500 ms. U odnosu na vrijednosti s početka liječenja, uočeno je povećanje od > 60 ms u 7 bolesnika (1%) za QTcB te u 2 bolesnika (0,3%) za QTcE. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, tijekom otvorene faze uočeno je povećanje od > 60 ms u 12 bolesnika (1,6%) za QTcB te u 4 bolesnika (0,5%) za QTcF u odnosu na vrijednosti s početka liječenja. Tijekom perioda dvostruko slijepog liječenja, povećanje od > 60 ms za QTcB u odnosu na vrijednosti s početka liječenja uočeno je u 3 bolesnika (3,1%) liječenih kariprazinom te u 2 bolesnika (2%) liječenih placebom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

U jednog je bolesnika prijavljeno slučajno akutno predoziranje (48 mg/dan). U tog su se bolesnika javili ortostaza i sedacija. Bolesnik se isti dan u potpunosti oporavio.

Liječenje predoziranja

Liječenje predoziranja treba biti usmjereno na potpunu terapiju, uključujući održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Treba odmah započeti s kardiovaskularnim nadzorom, uključujući kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergike. Budući da se kariprazin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da bi hemodijaliza bila korisna u liječenju predoziranja. Strog liječnički nadzor i praćenje treba provoditi sve dok se bolesnik ne oporavi.

Nema specifičnog protulijeka za kariprazin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX15

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja kariprazina nije u potpunosti poznat. Međutim, terapijski učinak kariprazina mogao bi biti posredovan kombinacijom djelomičnog agonističkog djelovanja na dopaminske receptore D₃ i D₂ (vrijednosti konstante inhibicije [K_i]: 0,085 – 0,3 nM odnosno 0,49 – 0,71 nM) i serotonininske receptore 5-HT_{1A} (K_i: 1,4 – 2,6 nM) te antagonističkog djelovanja na serotonininske receptore 5-HT_{2B} i 5-HT_{2A} i histaminske receptore H₁ (K_i: 0,58 – 1,1 nM, 18,8 nM odnosno 23,3 nM). Kariprazin ima nizak afinitet za serotonininske receptore 5-HT_{2C} i adrenergičke receptore α₁ (K_i: 134 nM odnosno 155 nM). Kariprazin nema zamjetan afinitet za kolinergičke muskarinske receptore

(IC₅₀ > 1000 nM). Dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazin i didesmetilkariprazin, imaju sličan profil vezivanja za receptore *in vitro* i profil funkcionalne aktivnosti kao i ishodišna djelatna tvar.

Farmakodinamički učinci

Neklinička ispitivanja *in vivo* pokazala su da kariprazin pri farmakološki učinkovitim dozama zauzima D₃ receptore u sličnoj mjeri kao i D₂ receptore. U bolesnika sa shizofrenijom je kod primjene kariprazina unutar terapijskog raspona doza tijekom 15 dana primijećena o dozi ovisna zauzetost moždanih dopaminskih receptora D₃ i D₂ (uz preferencijalnu zauzetost u regijama s većom ekspresijom D₃).

Učinci kariprazina na QT interval ocjenjivali su se u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem. Provedene su elektrokardiografske procjene u 129 bolesnika na temelju 12-satnog EKG praćenja (Holter) na početku ispitivanja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nije utvrđeno produljenje QT intervala nakon primjene doza iznad terapijskog raspona (9 mg/dan ili 18 mg/dan). Nijedan bolesnik liječen kariprazinom nije imao produljenje QTc intervala za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost i nijedan bolesnik u ispitivanju nije imao QTc > 500 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost pri kratkotrajnoj primjeni

Djelotvornost kariprazina u liječenju akutne shizofrenije ispitivala se u tri multicentrična, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, 6-tjedna ispitivanja koja su uključivala 1754 bolesnika u dobi od 18 do 60 godina. Mjera primarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ljestvici za ocjenu pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), a mjera sekundarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ocjenskoj ljestvici općeg kliničkog dojma težine bolesti (engl. *Clinical Global Impression-Severity*, CGI-S) u svim ispitivanjima akutne shizofrenije. Prema podacima iz multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 1,5 mg, 3,0 mg i 4,5 mg i risperidona od 4,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, sve primijenjenije doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba. Prema podacima iz drugog multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 3,0 mg i 6,0 mg i aripiprazola od 10,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, obje primijenjenije doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba. Prema podacima iz trećeg multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih/fleksibilnih doza kariprazina od 3,0 mg do 6,0 mg i kariprazina od 6,0 mg do 9,0 mg, obje skupine liječene navedenim dozama kariprazina pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba.

U Tablici 2 u nastavku prikazani su sažeti rezultati parametara primarnog ishoda. Rezultati parametara sekundarnog ishoda (CGI) i dodatnih mjera ishoda podržavaju mjeru primarnog ishoda.

Tablica 2. Promjena od početne vrijednosti s početka ispitivanja do 6. tjedna u ukupnom rezultatu na PANSS ljestvici u ispitivanjima akutnih egzacerbacija shizofrenije – ITT populacija

	<i>Početna srednja vrijednost ± SD</i>	<i>Promjena LS srednje vrijednosti (SE)</i>	<i>Razlika liječenja naspram placeba (95% CI)</i>	<i>p-vrijednost</i>
Ukupni PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dan	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017

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

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intent to treat*); LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*); PANSS = ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma
 *u usporedbi s placebom

Djelotvornost pri dugotrajnoj primjeni

Djelotvornost kariprazina u održavanju antipsihotičkog učinka ispitala se u dugotrajnom kliničkom ispitivanju s randomizacijom koja je uključivala obustavu liječenja. U ispitivanju je ukupno 751 bolesnik s akutnim simptomima shizofrenije tijekom 20 tjedana primao kariprazin od 3 do 9 mg/dan, od čega je 337 bolesnika primalo kariprazin s rasponom doze od 3 ili 6 mg/dan. Stabilizirani bolesnici su zatim dvostruko slijepom metodom bili randomizirani za primanje fiksnih doza od 3 ili 6 mg kariprazina (n = 51) ili placeba (n = 51) tijekom najviše 72 tjedna. Primarni ishod ispitivanja bilo je vrijeme do relapsa. Relaps simptoma shizofrenije je do kraja ispitivanja doživjelo 49,0% bolesnika koji su primali placebo naspram 21,6% bolesnika liječenih kariprazinom. Stoga je vrijeme do relapsa (92 naspram 326 dana, prema 25. percentilu) bilo značajno dulje u skupini liječenoj kariprazinom nego u skupini koja je primala placebo (p = 0,009).

Djelotvornost kod shizofrenije s predominantno negativnim simptomima

U 26-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju ispitala se djelotvornost kariprazina u liječenju predominantno negativnih simptoma shizofrenije. Kariprazin (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4,5 mg) u odnosu na risperidon (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4 mg) u bolesnika s ustrajnim, predominantno negativnim simptomima shizofrenije (n = 461). Osamdeset i šest posto (86%) bolesnika bilo je mlađe od 55 godina, a 54% njih bili su muškarci.

Ustrajni predominantno negativni simptomi bili su definirani kao simptomi koji traju tijekom najmanje 6 mjeseci s visokim stupnjem negativnih simptoma i niskim stupnjem pozitivnih simptoma [(PANSS rezultat za negativne simptome (engl. *factor score for negative symptoms*, FSNS) ≥ 24, rezultat ≥ 4 za minimalno 2 od 3 PANSS stavke (N1: osjećajna zaravnjenost, N4: avolicija i N6: osiromašenje govora) i PANSS rezultat za pozitivne simptome ≤ 19]. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa sekundarnim negativnim simptomima, kao što su umjereni do teški depresivni simptomi i klinički relevantni parkinsonizam (EPS).

Zabilježeno je statistički značajno poboljšanje i u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom s obzirom na promjenu PANSS rezultata za negativne simptome (primarni parametar za djelotvornost) od početka ispitivanja (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Međutim, počevši od 14. tjedna, zabilježena je statistički značajna razlika (p = 0,002) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3). I u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom uočeno je statistički značajno poboljšanje s obzirom na promjenu ukupnog rezultata za osobno i društveno funkcioniranje (engl. *Personal and Social Performance*, PSP) (sekundarni parametar za djelotvornost) od početka

ispitivanja ($p < 0,001$). Međutim, počevši od 10. tjedna uočena je statistički značajna razlika ($p < 0,001$) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3).

Razlike u rezultatima na ocjenskim ljestvicama općeg kliničkog dojma težine ($p = 0,005$) i poboljšanja ($p < 0,001$) bolesti, kao i u stopama odgovora mjerenih ljestvicom PANSS-FSNS (PANSS-FSNS $\geq 30\%$ poboljšanja u 26. tjednu; $p = 0,003$) išle su u prilog zaključcima temeljenim na primarnim i sekundarnim parametrima za djelotvornost.

Tablica 3. Sažetak rezultata ispitivanja RGH-188-005

Parametar djelotvornosti	LS srednja vrijednost za kariprazin	LS srednja vrijednost za risperidon	Procijenjena razlika između liječenja	95% CI	p-vrijednost
Početni PANSS-FSNS rezultat	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS rezultat u 26. tjednu	18,5	19,6	-	-	-
Promjena rezultata PANSS-FSNS od početka ispitivanja do 26. tjedna	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Ukupni rezultat na ljestvici PSP na početku ispitivanja	48,8	48,2	-	-	-
Ukupni rezultat na ljestvici PSP u 26. tjednu	64,0	59,7	-	-	-
Promjena ukupnog rezultata na ljestvici PSP od početka ispitivanja do 26. tjedna	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	$< 0,001$

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kariprazina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kariprazin ima dva farmakološki aktivna metabolita sa sličnim aktivnostima, desmetilkariprazin (DCAR) i didesmetilkariprazin (DDCAR). Izloženost ukupnom kariprazinu (zbroj kariprazina + DCAR i DDCAR) približava se 50% izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže nakon ~ 1 tjedna svakodnevne primjene, dok se 90% stanja dinamičke ravnoteže postiže nakon 3 tjedna. Izloženost DDCAR-u u stanju dinamičke ravnoteže približno je dva do tri puta veća nego izloženost kariprazinu, dok izloženost DCAR-u iznosi približno 30% izloženosti kariprazinu.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost kariprazina je nepoznata. Kariprazin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih doza, plazmatske koncentracije kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom dosežu vršne vrijednosti približno 3 – 8 sati nakon doze.

Primjena jednokratne doze kariprazina od 1,5 mg uz obrok s visokim udjelom masti (900 – 1000 kalorija) nije značajno utjecala na C_{max} ni AUC kariprazina ($AUC_{0-\infty}$ se povećao za 12%, dok se C_{max} smanjio za $< 5\%$ kod primjene s hranom u odnosu na primjenu natašte). Učinak hrane na izloženost metabolitima DCAR i DDCAR također je bio minimalan.

Kariprazin se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividan volumen raspodjele (V/F) iznosio je 916 l za kariprazin, 475 l za DCAR i 1568 l za DDCAR, što ukazuje na opsežnu distribuciju kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti u velikoj se mjeri vežu (96 – 97% za CAR, 94 – 97% za DCAR i 92 – 97% za DDCAR) za proteine u plazmi.

Biotransformacija

Metabolizam kariprazina uključuje demetilaciju (DCAR i DDCAR), hidroksilaciju (hidroksikariprazin, HCAR) i kombinaciju demetilacije i hidroksilacije (hidroksidesmetilkariprazin, HDCAR i hidroksididesmetilkariprazin, HDDCAR). Metaboliti HCAR, HDCAR i HDDCAR zatim se biotransformiraju u odgovarajuće sulfatne i glukuronidne konjugate. Dodatan metabolit, desdiklorofenil-piperazin-kariprazinska (DDCPPCAR) kiselina nastaje dealkilacijom nakon koje slijedi oksidacija kariprazina.

Kariprazin se metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DCAR i HCAR. DCAR se dalje metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DDCAR i HDCAR. DDCAR se dalje metabolizira u HDDCAR putem CYP3A4.

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu supstrati P-glikoproteina (P-gp), polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ni proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što ukazuje na to da interakcija kariprazina s inhibitorima P-gp-a, prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3 te BCRP-a nije vjerojatna.

Eliminacija

Eliminacija kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom se odvija jetrenim metabolizmom. Nakon primjene kariprazina u dozi od 12,5 mg na dan u bolesnika sa shizofrenijom, 20,8% doze izlučilo se kroz mokraću kao kariprazin i njegovi metaboliti.

1,2% doze kariprazina izlučuje se u neizmijenjenu obliku kroz mokraću, dok se 3,7% doze izlučuje kroz feces.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka (1 – 3 dana za kariprazin i DCAR te 13 – 19 dana za DDCAR) nije pretkazatelj vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže ni pada plazmatske koncentracije nakon prekida liječenja. Za liječenje bolesnika koji uzimaju kariprazin, efektivni poluvijek važniji je od terminalnog poluvijeka. Efektivni (funkcionalni) poluvijek iznosi ~ 2 dana za kariprazin i DCAR, 8 dana za DDCAR i ~ 1 tjedan za ukupni kariprazin. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina postupno će se smanjivati nakon trajnog ili privremenog prekida primjene. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina smanjuje se za 50% nakon ~ 1 tjedna, dok se smanjenje koncentracije ukupnog kariprazina za više od 90% bilježi nakon ~ 3 tjedna.

Linearnost

Nakon ponovljene primjene, izloženost kariprazinu i njegova dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazinu (DCAR) i didesmetilkariprazinu (DDCAR) u plazmi, povećava se proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza od 1,5 do 6 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko modeliranje na temelju podataka prikupljenih u bolesnika uključenih u klinički program ispitivanja kariprazina kod shizofrenije koji su imali različite razine bubrežne funkcije, uključujući normalnu funkciju bubrega (klirens kreatinina [CrCl] $\geq$ 90 ml/min) te blago (CrCl: 60 -89 ml/min) i umjereno (CrCl: 30 – 59 ml/min) oštećenje funkcije bubrega. Nije utvrđena značajna povezanost između plazmatskog klirensa kariprazina i klirensa kreatinina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je dvodijelno ispitivanje (jedna doza kariprazina od 1 mg [dio A] i dnevna doza kariprazina od 0,5 mg tijekom 14 dana [dio B] u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). U usporedbi sa zdravim ispitanicima, bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali su do približno 25% višu izloženost (C_{max} i AUC) kariprazinu i do približno 45% manju izloženost glavnim aktivnim metabolitima, desmetilkariprazinu i didesmetilkariprazinu, nakon primjene jedne doze kariprazina od 1 mg ili primjene kariprazina u dozi od 0,5 mg tijekom 14 dana.

Za koncentracije vezanih i nevezanih spojeva, ukupna izloženost (AUC i C_{max}) aktivnim spojevima (CAR+DCAR+DDCAR) smanjena je za 21 – 22% u bolesnika s blagim, odnosno 13 – 15% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre naspram zdravih ispitanika, dok je ukupna izloženost nevezanim spojevima smanjena za 12 – 13% u bolesnika s blagim, odnosno povećana za 20 – 25% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nakon višetrukih doza kariprazina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Dob, spol i rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima (AUC i C_{max} za zbroj kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita) na temelju dobi, spola i rase. Analiza je uključivala 2844 bolesnika različitih rasa, uključujući 536 bolesnika u dobi između 50 i 65 godina. Od 2844 bolesnika, 933 bile su žene (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci prikupljeni su za bolesnike starije od 65 godina.

Pušenje

Budući da kariprazin nije supstrat za CYP1A2, ne očekuje se da će pušenje utjecati na farmakokinetiku kariprazina.

Potencijal kariprazina da djeluje na druge lijekove

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inducirali enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 niti su inhibirali enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inhibirali prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3, BCRP, prijenosnik organskih kationa-2 (OCT2) te prijenosnike organskih aniona 1 i 3 (OAT1 i OAT3) *in vitro*. DCAR i DDCAR također nisu inhibirali P-gp, dok je kariprazin inhibirao P-gp u crijevima (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kariprazin je u pasa izazvao obostranu kataraktu i sekundarne promjene na mrežnici (odvajanje mrežnice i cističnu degeneraciju). Razina izloženosti (AUC ukupnog kariprazina) pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) za očnu toksičnost je 4,2 puta veća od kliničke AUC izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. U 2-godišnjem je ispitivanju pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena povećana incidencija degeneracije/atrofije mrežnice u albino štakora.

Pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena je fosfolipidoza u plućima štakora, pasa i miševa (praćena upalom ili bez nje) te u kori nadbubrežne žlijezde pasa. Primijećena je upala u plućima pasa pri doziranju tijekom 1 godine uz NOAEL pri AUC izloženosti koja je bila 2,7 (mužjaci) odnosno 1,7 (ženke) puta viša od kliničke izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude. Nije primijećena upala na kraju 2-mjesečnog razdoblja s intervalima bez primjene lijeka pri 4,2 puta višoj razini izloženosti od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude; međutim, pri većim je

dozama upala i dalje bila prisutna.

Primijećena je hipertrofija kore nadbubrežne žlijezde u štakora (samo kod ženki) pri razini izloženosti koja je bila 4,1 puta veća od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, dok je u miševa isto zabilježeno pri klinički značajnim plazmatskim koncentracijama ukupnog kariprazina. U pasa su primijećene reverzibilna hipertrofija/hiperplazija i vakuolizacija/vezikulacija kore nadbubrežne žlijezde uz 4,2 puta viši NOAEL od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

U ženki štakora su pri klinički značajnim razinama izloženosti na temelju površine tijela izražene u mg/m² primijećeni niži indeksi plodnosti i začeca. Nisu zabilježeni učinci na plodnost mužjaka pri izloženosti do 4,3 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kariprazin primijenjen štakorima tijekom razdoblja organogeneze uzrokovao je malformacije, smanjeno preživljenje mladunčadi i zastoje u razvoju pri razinama izloženosti lijeku koje su bile manje od onih koje se postižu u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. Kariprazin je u kunića uzrokovao toksičnost za majku, ali ne i fetalnu toksičnost pri izloženosti 5,8 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kada se primjenjivao skotnim ženkama štakora tijekom organogeneze, skotnosti i laktacije, kariprazin je pri klinički značajnim razinama izloženosti smanjio postnatalno preživljenje, tjelesnu težinu pri okotu i prirast tjelesne težine u razdoblju nakon sisanja kod prve generacije mladunčadi. Osim toga, zabilježene su bljedoća i hladnoća tijela te zastoj u razvoju mladunčadi (nerazvijenost/nedovoljna razvijenost bubrežnih papila i smanjen odgovor na slušni podražaj u mužjaka) bez toksičnosti za majku. Nije bilo učinka na reproduktivne sposobnosti prve generacije mladunčadi; međutim, druga generacija mladunčadi također je imala slične kliničke znakove i manju tjelesnu težinu.

Kariprazin i njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule (kapsula od 1,5 mg)

titanijev dioksid (E 171)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula od 3 mg)

boja Allura red AC (E 129)
boja Brilliant blue FCF (E 133)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula od 4,5 mg)

boja Allura red AC (E 129)
boja Brilliant blue FCF (E 133)
titanijev dioksid (E 171)

željezov oksid, žuti (E 172)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula od 6 mg)

boja Brilliant blue FCF (E 133)
boja Allura red AC (E 129)
titanijev dioksid (E 171)
želatina

Tinta za označavanje (crna: kapsule od 1,5 mg, 3 mg i 6 mg)

šelak
željezov oksid, crni (E 172)
propilenglikol
kalijev hidroksid

Tinta za označavanje (bijela: kapsule od 4,5 mg)

šelak
titanijev dioksid (E 171)
propilenglikol
simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Proziran, tvrd PVC/PE/PVDC blister toplinski zavaren za podlogu od tvrde aluminijske folije, zapakiran u kartonsku kutiju.

Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/001-042

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta
Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta
Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta
Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta

Bijela ili gotovo bijela, trokutasta, bikonveksna tableta. Promjer tablete je približno 8 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C2“, a na drugoj strani nema oznake.

Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta

Bijela ili gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta. Promjer tablete je 7 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C3“, a na drugoj strani nema oznake.

Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta

Bijela ili gotovo bijela, kvadratna, bikonveksna tableta. Promjer tablete je približno 7 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C4“, a na drugoj strani nema oznake.

Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta

Bijela ili gotovo bijela, ovalna, bikonveksna tableta. Širina tablete je 5 mm, duljina je 8,5 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „CI“, a na drugoj strani nema oznake.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reagila je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza kariprazina je 1,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se nakon toga može polagano povećavati u koracima od 1,5 mg do maksimalne doze od 6 mg/dan. Najnižu učinkovitu dozu treba održavati prema kliničkoj procjeni nadležnog liječnika. Zbog dugog poluvijeka kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, promjene doze neće se u potpunosti reflektirati u plazmi još nekoliko tjedana. Nakon uvođenja kariprazina i nakon svake promjene doze bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog nuspojava i praćenja odgovora na liječenje tijekom nekoliko tjedana (vidjeti dio 5.2).

Prelazak s drugih antipsihotika na kariprazin

Pri prelasku s nekog drugog antipsihotika na kariprazin potrebno je razmotriti postupnu ukriženu titraciju, uz postupan prekid prethodne terapije tijekom uvođenja liječenja kariprazinom.

Prelazak s kariprazina na neki drugi antipsihotik

Pri prelasku s kariprazina na neki drugi antipsihotik nije potrebna postupna ukrižena titracija, već liječenje novim antipsihotikom treba započeti najnižom dozom dok se primjena kariprazina prekida. Potrebno je uzeti u obzir da će se plazmatska koncentracija kariprazina i njegovih aktivnih metabolita smanjiti za 50% za ~1 tjedan (vidjeti dio 5.2).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, treba preskočiti propuštenu dozu te uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ne preporučuje se uzimanje dvostruke doze da bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) ≥ 30 ml/min i < 89 ml/min). Sigurnost i djelotvornost kariprazina nisu se ocjenjivale u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min). Primjena kariprazina ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 5 i 9). Sigurnost i djelotvornost kariprazina se nije ocjenjivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 10 i 15). Primjena kariprazina ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Dostupni podaci o primjeni kariprazina u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nisu dovoljni da bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Potreban je dodatni oprez kod odabira doze u starijeg bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kariprazina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Reagila je namijenjena za peroralnu primjenu i uzima se jedanput na dan u isto doba dana, s hranom ili bez nje.

Reagila raspadljive tablete za usta mogu se koristiti kao zamjena za Reagila tvrde kapsule u bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem tvrdih kapsula ili u bolesnika koji preferiraju raspadljive tablete za usta.

Raspadljiva tableta za usta treba se pažljivo izvaditi iz blistera suhim rukama i odmah staviti na jezik, gdje će se otopiti te se može progutati s vodom ili bez nje.

Drugi način je da se tableta dispergira u vodi i dobivena suspenzija popije. U tom slučaju, sadržaj čaše treba temeljito promiješati kako bi se izbjeglo taloženje neotopljenih ostataka.

Tijekom liječenja kariprazinom treba izbjegavati alkohol (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena jakih CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalne misli i ponašanje

Moguća pojava suicidalnosti (suicidalne ideje, pokušaj samoubojstva i izvršenje samoubojstva) svojstvena je psihičkim bolestima i uglavnom se prijavljuje rano nakon započinjanja ili promjene terapije antipsihoticima. Visokorizične bolesnike koji se liječe antipsihoticima potrebno je strogo nadzirati.

Akatizija, nemir

Akatizija i nemir su česte nuspojave antipsihotika. Akatizija je poremećaj pokreta koji karakterizira osjećaj unutarnjeg nemira i neodgovorna potreba za stalnim kretanjem, kao i radnjama kao što su ljućanje tijekom stajanja ili sjedenja, podizanje stopala poput marširanja u mjestu i križanje i razdvajanje nogu tijekom sjedenja. Budući da kariprazin uzrokuje akatiziju i nemir, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika sklonim akatiziji ili koji već pokazuju simptome akatizije. Akatizija se razvija u ranoj fazi liječenja. Stoga je strogi nadzor važan u prvoj fazi liječenja. Prevencija uključuje sporu titraciju na višu dozu; mjere liječenja uključuju sporu titraciju na nižu dozu kariprazina ili lijekove za anti-ekstrapiramidalne simptome (EPS). Doza se može prilagođavati prema individualnom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom koji se sastoji od potencijalno ireverzibilnih, ritmičkih, nevoljnih pokreta, pretežno jezika i/ili lica, koji se mogu razviti u bolesnika liječenih antipsihoticima. Ako se u bolesnika liječenih kariprazinom pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid terapije.

Parkinsonova bolest

Ako se propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovnu bolest i simptome Parkinsonove bolesti. Liječnici stoga trebaju procijeniti rizike u odnosu na koristi kada kariprazin propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću.

Očni simptomi/katarakta

U nekliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao neprozirnost leće/kataraktu u pasa (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3). Međutim, u ispitivanjima primjene lijeka kod ljudi, nije utvrđena uzročno-posljedična veza između pojave lentikularnih promjena/katarakte i primjene kariprazina. Ipak, bolesnike kod kojih bi došlo do razvoja simptoma potencijalno povezanih s kataraktom treba

savjetovati da obave oftalmološki pregled i treba ih se ponovno procijeniti za nastavak liječenja.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Kod liječenja antipsihoticima prijavljen je potencijalno smrtonosan skup simptoma pod nazivom NMS. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, mišićnom ukočenošću, povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu, promjenama mentalnog statusa i znakovima autonomne nestabilnosti (nepravilni otkucaji srca ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, odmah se mora prekinuti primjena kariprazina.

Napadaji i konvulzije

Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili stanja koja mogu smanjiti prag za konvulzije.

Stariji bolesnici s demencijom

Kariprazin se nije ispitivao u starijih bolesnika s demencijom i ne preporučuje se za liječenje starijih bolesnika s demencijom uslijed povećanog rizika od ukupne smrtnosti.

Rizik od cerebrovaskularnog infarkta (CVI)

U randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, kod primjene nekih atipičnih antipsihotika u populaciji bolesnika s demencijom primijećen je približno 3 puta veći rizik od CVI-ja. Mehanizam koji dovodi do tog povećanja rizika nije poznat. Povećan rizik ne može se isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija bolesnika. Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za moždani udar.

Kardiovaskularni poremećaji

Promjene krvnog tlaka

Kariprazin može uzrokovati i ortostatsku hipotenziju i hipertenziju (vidjeti dio 4.8). Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest koja može stvoriti predispoziciju za promjene krvnog tlaka. Potrebno je pratiti krvni tlak.

Promjene na elektrokardiogramu (EKG)

U bolesnika liječenih antipsihoticima može doći do produljenja QT intervala.

U kliničkom ispitivanju dizajniranom da procijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala, kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna (vidjeti dio 4.8). Stoga, kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili onih koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala te u bolesnika liječenih lijekovima koji mogu uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1).

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja kariprazinom te poduzeti preventivne mjere.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika s potvrđenom dijagnozom šećerne bolesti ili onih s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima potrebno je pratiti razine glukoze u serumu. U kliničkim su ispitivanjima kod primjene

kariprazina prijavljene nuspojave povezane s glukozom (vidjeti dio 5.1).

Promjena tjelesne težine

Kod primjene kariprazina primijećeno je značajno povećanje tjelesne težine. Potrebno je redovno pratiti tjelesnu težinu bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4

Istodobna primjena kariprazina s umjerenim inhibitorima CYP3A4 može rezultirati povećanom ukupnom izloženosti kariprazinu. Preporuča se praćenje individualnog odgovora i podnošljivosti te, ako je potrebno, (privremeno) smanjivanje doze kariprazina kako bi se uzelo u obzir moguće povećanje izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži natrijev škroboglikolat (vrsta A) i natrijev stearyl fumarat. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po raspadljivoj tableti za usta, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na kariprazin

U metabolizmu kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita, desmetilkariprazina (DCAR) i didesmetilkariprazina (DDCAR), uglavnom posreduje CYP3A4, uz manji doprinos CYP2D6.

Inhibitori CYP3A4

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, uzrokovao je udvostručenje plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu (zbroy kariprazina i njegovih aktivnih metabolita) tijekom kratkotrajne (4-dnevne) istodobne primjene, bilo da su razmatrani samo nevezani ili nevezani i vezani spojevi. Zbog dugog poluvijeka aktivnih spojeva kariprazina, može se očekivati daljnji porast plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu tijekom dugotrajnije istodobne primjene. Stoga je istodobna primjena kariprazina sa jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevirom, klaritromicinom, kobicistatom, indinavirom, itraconazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, posakonazolom, ritonaviro, sakvinavirom, telaprevirom, telitromicinom, vorikonazolom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Eritromicin (500 mg dvaput na dan), umjereni inhibitor CYP3A4, je uzrokovao povećanje plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu nakon 3 tjedna istodobne primjene, pri čemu je povećanje iznosilo u prosjeku 1,4 puta (raspon od 1,03 do 2,32 puta). Stoga se tijekom razdoblja istodobne primjene kariprazina s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (npr. eritromicinom, flukonazolom, diltiazemom, verapamilom) preporučuje praćenje individualnog odgovora i podnošljivosti, te, ako je potrebno, (privremeno) smanjenje doze kariprazina zbog mogućeg povećanja izloženosti. Zbog dugog poluvijeka kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, početak ili prekid liječenja umjerenim inhibitorom CYP3A4 ili promjena doze, neće se u potpunosti odraziti na koncentracije lijeka u plazmi sve do nakon nekoliko tjedana. Bolesnike treba pratiti radi nuspojava i terapijskog odgovora nekoliko tjedana nakon početka ili prekida liječenja lijekom koji uzrokuje interakciju ili nakon svake promjene doze kariprazina.

Treba izbjegavati kozumiranje soka od grejpa.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 može dovesti do značajnog smanjenja izloženosti ukupnom kariprazinu, pa je istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*], bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, nafcilinom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP2D6

Put posredovan preko CYP2D6 ima malu ulogu u metabolizmu kariprazina, glavni put je posredovan preko CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da bi inhibitori CYP2D6 mogli imati klinički značajan utjecaj na metabolizam kariprazina.

Potencijal kariprazina za djelovanje na druge lijekove

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Kariprazin je inhibitor P-gp-a *in vitro* pri svojoj teoretski maksimalnoj koncentraciji u crijevima. Iako kliničke posljedice tog učinka nisu posve jasne, primjena supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom, poput dabigatrana i digoksina, mogla bi zahtijevati dodatno praćenje i prilagodbu doze.

Hormonski kontraceptivi

U ispitivanju interakcija između lijekova, 28-dnevno liječenje kariprazinom u dozi od 6 mg na dan nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

Farmakodinamičke interakcije

Budući da kariprazin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, potreban je oprez kad se Reagila primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav i alkoholom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi se mora savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Reagilu. Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze Reagile.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kariprazina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući razvojne malformacije u štakora (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Reagila ne preporučuje se u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Zbog spore eliminacije aktivnih spojeva potrebno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon prekida liječenja kariprazinom.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući kariprazin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik da se nakon poroda razviju nuspojave, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja od lijeka, koje mogu varirati prema težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Težina tih komplikacija je varirala; dok su u nekim slučajevima simptomi bili samoograničavajući, u drugima je novorođenčadi bilo potrebno potporno liječenje u jedinici intenzivnog liječenja i produljena hospitalizacija. Zbog toga novorođenčad treba pomno nadzirati.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kariprazin ili njegovi glavni aktivni metaboliti u majčino mlijeko. Kariprazin i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja kariprazinom.

Plodnost

Učinak kariprazina na plodnost ljudi nije se ocjenjivala. U ispitivanjima na štakorima primijećeni su niži indeksi plodnosti i začeca u ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kariprazin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju opasnim strojevima, uključujući motorna vozila, dok se ne uvjere da liječenje lijekom Reagila ne utječe negativno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene kariprazina u navedenom rasponu doza (1,5 – 6 mg) bile su akatizija (19%) i parkinsonizam (17,5%). Većina događaja bila je blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka utemeljene na objedinjenim podacima iz ispitivanja kariprazina u liječenju shizofrenije prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima u Tablici 1.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, počevši od najčešćih, u skladu sa sljedećom kategorizacijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave lijeka koje se javljaju u bolesnika sa shizofrenijom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija eozinofilija	neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			snižena vrijednost tireostimuliraj ućeg hormona u krvi	hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		dislipidemija povećanje tjelesne težine smanjen apetit pojaćan apetit	odstupanja vrijednosti natrija u krvi šćerna bolest povišena vrijednost glukoze u krvi		
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja ¹ tjeskoba	suicidalno ponašanje delirij depresija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost
			smanjen libido povećan libido erektilna disfunkcija		
Poremećaji živčanog sustava	akatzija ² parkinsonizam ³	sedacija omaglica distonija ⁴ druge ekstrapiramidn e bolesti i poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretanjama ⁵	tardivna diskinezija diskinezija ⁶ dizestezijska letargija	napadaji/ konvulzije amnezija afazija	neuroleptički maligni sindrom
Poremećaji oka		zamagljen vid	povišen intraokularni tlak poremećaj akomodacije oka smanjena oštrina vida iritacija oka	katarakta fotofobija	
Poremećaji uha i labirinta			vrtoiglavica		
Srčani poremećaji		tahiaritmija	poremećaji srčane provodljivosti bradiaritmija produljenje QT intervala na elektrokardiog ramu abnormalan T-val na elektrokardiog ramu		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			štucavica		
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje mučnina konstipacija	gastroezofagus na refluksna bolest	disfagija	
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti	povišene vrijednosti		toksični hepatitis

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Nepoznata učestalost
		jetrenih enzima	bilirubina u krvi		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritus osip		
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva		povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi		rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija polakizurija		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	žed		

¹Poremećaji spavanja: nesanica, abnormalni snovi/noćne more, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja, disomnija, hipersomnija, poteškoće s usnivanjem, poteškoće održavanja spavanja, noćne more, poremećaj spavanja, mjesečarenje, ranojutarnje buđenje

²Akatizija: akatizija, psihomotorička hiperaktivnost, nemir

³Parkinsonizam: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, „zupčasta ukočenost“, ekstrapiramidni poremećaj, poremećaj hoda, hipokinezija, ukočenost zglobova, tremor, hipomimija, mišićna ukočenost, mišićno-koštana ukočenost, ukočenost vrata, parkinsonizam

⁴Distonija: blefarospazam, distonija, mišićna napetost, oromandibularna distonija, tortikolis, trizmus

⁵Druge ekstrapiramidne bolesti i poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretnjama: poremećaj ravnoteže, bruksizam, slinjenje, dizartrija, poremećaj hoda, abnormalan glabelarni refleks, hiporefleksija, poremećaj kretanja, sindrom nemirnih nogu, hipersekrecija sline, poremećaj pokreta jezika

⁶Diskinezija: koreoatetoz, diskinezija, grimase, okulogirna kriza, protruzija jezika

Opis odabranih nuspojava

Neprozirnost leće/katarakta

U nekliničkim ispitivanjima kariprazina opažen je razvoj katarakte (vidjeti dio 5.3). Stoga se u kliničkim ispitivanjima pomoću slit lampe pažljivo pratio mogući nastanak katarakte, a bolesnici s postojećom kataraktom nisu se uključivali u ispitivanja. Tijekom programa kliničkog razvoja kariprazina za liječenje shizofrenije, zabilježeno je nekoliko slučajeva katarakte koji su karakterizirani manjom neprozirnošću leće bez poremećaja vida (13/3192; 0,4%). Neki od ovih bolesnika imali su ometajuće faktore. Najčešće prijavljivana očna nuspojava bila je zamagljen vid (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazin: 22/2048; 1,1%).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja, incidencija EPS-a opažena je u 27%, 11,5%, 30,7% i

15,1% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Akatizija je prijavljena u 13,6%, 5,1%, 9,3% i 9,9% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Parkinsonizam je iskusilo 13,6%, 5,7%, 22,1% i 5,3% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom odnosno aripiprazolom. Distonija je opažena u 1,8%, 0,2% 3,6% i 0,7% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom odnosno aripiprazolom.

U placebom kontroliranom dijelu ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, EPS je primijećen u 13,7% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 3,0% bolesnika liječenih placebom. Akatizija je prijavljena u 3,9% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 2,0% bolesnika liječenih placebom. Parkinsonizam je iskusilo 7,8% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, odnosno 1,0% bolesnika liječenih placebom.

Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, EPS je prijavljen u 14,3% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, te u 11,7% bolesnika liječenih risperidonom. Akatizija je prijavljena u 10,0% bolesnika liječenih kariprazinom, te u 5,2% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Parkinsonizam je iskusilo 5,2% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, odnosno 7,4% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Većina slučajeva EPS-a bila je blagog do umjerenog intenziteta te ih je bilo moguće zbrinuti uobičajenim lijekovima za EPS. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava povezanih s EPS-om bila je niska.

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze. Učestalost je nepoznata.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

Kod liječenja antipsihoticima često se primjećuju povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST]). Prema podacima kliničkih ispitivanja kariprazina incidencija nuspojava u vidu povišenih vrijednosti ALT-a, AST-a javila se u 2,2% bolesnika liječenih kariprazinom, 1,6% bolesnika liječenih risperidonom i 0,4% bolesnika liječenih placebom. Niti jedan od bolesnika liječenih kariprazinom nije imao oštećenje funkcije jetre.

Promjene tjelesne težine

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja postojala su blaga povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine u skupini liječenoj kariprazinom naspram skupine liječene placebom; 1 kg, odnosno 0,3 kg. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti nije bilo klinički značajne razlike u promjeni vrijednosti tjelesne težine s početka ispitivanja naspram vrijednosti na kraju ispitivanja (1,1 kg za kariprazin i 0,9 kg za placebo). U otvorenoj fazi ispitivanja tijekom 20 tjedana liječenja kariprazinom kod 9% bolesnika došlo je do potencijalno klinički značajnog (PKZ) povećanja tjelesne težine (definirano kao povećanje $\geq 7\%$), dok je tijekom dvostruko slijepe faze kod 9,8% bolesnika koji su nastavili liječenje kariprazinom došlo do klinički značajnog povećanja tjelesne težine naspram 7,1% bolesnika randomiziranih za primanje placeba nakon 20 tjedana otvorenog liječenja kariprazinom. Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, srednja vrijednost promjene tjelesne težine bila je -0,3 kg za kariprazin i +0,6 kg za risperidon, dok je PKZ povećanje tjelesne težine uočeno kod 6% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom te kod 7,4% bolesnika iz skupine liječene risperidonom.

Produljenje QT intervala

U kliničkom ispitivanju dizajniranom da ocijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U drugim kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna. Tijekom dugotrajnog, otvorenog perioda liječenja, 3 bolesnika (0,4%) imalo je QTcB > 500 ms, od kojih je jedan također imao QTcF > 500 ms. U odnosu na vrijednosti s početka liječenja, uočeno je povećanje od > 60 ms u 7 bolesnika (1%) za QTcB te u 2 bolesnika (0,3%) za QTcE. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, tijekom otvorene faze uočeno je povećanje od > 60 ms u 12 bolesnika (1,6%) za QTcB te u 4 bolesnika (0,5%) za QTcF u odnosu na vrijednosti s početka liječenja. Tijekom perioda dvostruko slijepog liječenja, povećanje od > 60 ms za QTcB u odnosu na vrijednosti s početka liječenja uočeno je u 3 bolesnika (3,1%) liječenih

kariprazinom te u 2 bolesnika (2%) liječenih placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U jednog je bolesnika prijavljeno slučajno akutno predoziranje (48 mg/dan). U tog su se bolesnika javili ortostaza i sedacija. Bolesnik se isti dan u potpunosti oporavio.

Liječenje predoziranja

Liječenje predoziranja treba biti usmjereno na potpunu terapiju, uključujući održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Treba odmah započeti s kardiovaskularnim nadzorom, uključujući kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergike. Budući da se kariprazin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da bi hemodijaliza bila korisna u liječenju predoziranja. Strog liječnički nadzor i praćenje treba provoditi sve dok se bolesnik ne oporavi.

Nema specifičnog protulijeka za kariprazin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX15

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja kariprazina nije u potpunosti poznat. Međutim, terapijski učinak kariprazina mogao bi biti posredovan kombinacijom djelomičnog agonističkog djelovanja na dopaminske receptore D₃ i D₂ (vrijednosti konstante inhibicije [K_i]: 0,085 – 0,3 nM odnosno 0,49 – 0,71 nM) i serotoninske receptore 5-HT_{1A} (K_i: 1,4 – 2,6 nM) te antagonističkog djelovanja na serotoninske receptore 5-HT_{2B} i 5-HT_{2A} i histaminske receptore H₁ (K_i: 0,58 – 1,1 nM, 18,8 nM odnosno 23,3 nM). Kariprazin ima nizak afinitet za serotoninske receptore 5-HT_{2C} i adrenergičke receptore α₁ (K_i: 134 nM odnosno 155 nM). Kariprazin nema zamjetan afinitet za kolinergičke muskarinske receptore (IC₅₀ > 1000 nM). Dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazin i didesmetilkariprazin, imaju sličan profil vezivanja za receptore *in vitro* i profil funkcionalne aktivnosti kao i ishodišna djelatna tvar.

Farmakodinamički učinci

Neklinička ispitivanja *in vivo* pokazala su da kariprazin pri farmakološki učinkovitim dozama zauzima D₃ receptore u sličnoj mjeri kao i D₂ receptore. U bolesnika sa shizofrenijom je kod primjene kariprazina unutar terapijskog raspona doza tijekom 15 dana primijećena o dozi ovisna zauzetost moždanih dopaminskih receptora D₃ i D₂ (uz preferencijalnu zauzetost u regijama s većom ekspresijom D₃).

Učinci kariprazina na QT interval ocjenjivali su se u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim

poremećajem. Provedene su elektrokardiografske procjene u 129 bolesnika na temelju 12-satnog EKG praćenja (Holter) na početku ispitivanja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nije utvrđeno produljenje QT intervala nakon primjene doza iznad terapijskog raspona (9 mg/dan ili 18 mg/dan). Nijedan bolesnik liječen kariprazinom nije imao produljenje QTc intervala za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost i nijedan bolesnik u ispitivanju nije imao QTc > 500 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost pri kratkotrajnoj primjeni

Djelotvornost kariprazina u liječenju akutne shizofrenije ispitivala se u tri multicentrična, multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, 6-tjedna ispitivanja koja su uključivala 1754 bolesnika u dobi od 18 do 60 godina. Mjera primarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ljestvici za ocjenu pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), a mjera sekundarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ocjenskoj ljestvici općeg kliničkog dojma težine bolesti (engl. *Clinical Global Impression-Severity*, CGI-S) u svim ispitivanjima akutne shizofrenije. Prema podacima iz multinacionalnog, placebo kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 1,5 mg, 3,0 mg i 4,5 mg i risperidona od 4,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, sve primijenjenje doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba. Prema podacima iz drugog multinacionalnog, placebo kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 3,0 mg i 6,0 mg i aripiprazola od 10,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, obje primijenjenje doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba. Prema podacima iz trećeg multinacionalnog, placebo kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih/fleksibilnih doza kariprazina od 3,0 mg do 6,0 mg i kariprazina od 6,0 mg do 9,0 mg, obje skupine liječene navedenim dozama kariprazina pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeba.

U Tablici 2 u nastavku prikazani su sažeti rezultati parametara primarnog ishoda. Rezultati parametara sekundarnog ishoda (CGI) i dodatnih mjera ishoda podržavaju mjeru primarnog ishoda.

Tablica 2. Promjena od početne vrijednosti s početka ispitivanja do 6. tjedna u ukupnom rezultatu na PANSS ljestvici u ispitivanjima akutnih egzacerbacija shizofrenije – ITT populacija

	<i>Početna srednja vrijednost $\pm$ SD</i>	<i>Promjena LS srednje vrijednosti (SE)</i>	<i>Razlika liječenja naspram placeba (95% CI)</i>	<i>p-vrijednost</i>
Ukupni PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dan	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/dan	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/dan	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/dan	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/dan	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/dan	95,7 $\pm$ 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dan	95,6 $\pm$ 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 $\pm$ 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 do 6 mg/dan	96,3 $\pm$ 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0029

Kariprazin 6 do 9 mg/dan	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001
--------------------------	------------	-------------	--------------------	----------

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intent to treat*); LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*); PANSS = ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma
*u usporedbi s placebom

Djelotvornost pri dugotrajnoj primjeni

Djelotvornost kariprazina u održavanju antipsihotičkog učinka ispitivala se u dugotrajnom kliničkom ispitivanju s randomizacijom koja je uključivala obustavu liječenja. U ispitivanju je ukupno 751 bolesnik s akutnim simptomima shizofrenije tijekom 20 tjedana primao kariprazin od 3 do 9 mg/dan, od čega je 337 bolesnika primalo kariprazin s rasponom doze od 3 ili 6 mg/dan. Stabilizirani bolesnici su zatim dvostruko slijepom metodom bili randomizirani za primanje fiksnih doza od 3 ili 6 mg kariprazina (n = 51) ili placebo (n = 51) tijekom najviše 72 tjedna. Primarni ishod ispitivanja bilo je vrijeme do relapsa. Relaps simptoma shizofrenije je do kraja ispitivanja doživjelo 49,0% bolesnika koji su primali placebo naspram 21,6% bolesnika liječenih kariprazinom. Stoga je vrijeme do relapsa (92 naspram 326 dana, prema 25. percentilu) bilo značajno dulje u skupini liječenoj kariprazinom nego u skupini koja je primala placebo (p = 0,009).

Djelotvornost kod shizofrenije s predominantno negativnim simptomima

U 26-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju ispitivala se djelotvornost kariprazina u liječenju predominantno negativnih simptoma shizofrenije. Kariprazin (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4,5 mg) u odnosu na risperidon (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4 mg) u bolesnika s ustrajnim, predominantno negativnim simptomima shizofrenije (n = 461). Osamdeset i šest posto (86%) bolesnika bilo je mlađe od 55 godina, a 54% njih bili su muškarci.

Ustrajni predominantno negativni simptomi bili su definirani kao simptomi koji traju tijekom najmanje 6 mjeseci s visokim stupnjem negativnih simptoma i niskim stupnjem pozitivnih simptoma [(PANSS rezultat za negativne simptome (engl. *factor score for negative symptoms*, FSNS) ≥ 24, rezultat ≥ 4 za minimalno 2 od 3 PANSS stavke (N1: osjećajna zaravnjenost, N4: avolicija i N6: osiromašenje govora) i PANSS rezultat za pozitivne simptome ≤ 19]. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa sekundarnim negativnim simptomima, kao što su umjereni do teški depresivni simptomi i klinički relevantni parkinsonizam (EPS).

Zabilježeno je statistički značajno poboljšanje i u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom s obzirom na promjenu PANSS rezultata za negativne simptome (primarni parametar za djelotvornost) od početka ispitivanja (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Međutim, počevši od 14. tjedna, zabilježena je statistički značajna razlika (p = 0,002) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3). I u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom uočeno je statistički značajno poboljšanje s obzirom na promjenu ukupnog rezultata za osobno i društveno funkcioniranje (engl. *Personal and Social Performance*, PSP) (sekundarni parametar za djelotvornost) od početka ispitivanja (p < 0,001). Međutim, počevši od 10. tjedna uočena je statistički značajna razlika (p < 0,001) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3).

Razlike u rezultatima na ocjenskim ljestvicama općeg kliničkog dojma težine (p = 0,005) i poboljšanja (p < 0,001) bolesti, kao i u stopama odgovora mjerenih ljestvicom PANSS-FSNS (PANSS-FSNS ≥ 30% poboljšanja u 26. tjednu; p = 0,003) išle su u prilog zaključcima temeljenim na primarnim i sekundarnim parametrima za djelotvornost.

Tablica 3. Sažetak rezultata ispitivanja RGH-188-005

Parametar djelotvornosti	LS srednja vrijednost za kariprazin	LS srednja vrijednost za risperidon	Procijenjena razlika između liječenja	95% CI	p-vrijednost
Početni PANSS-FSNS rezultat	27,8	27,5	-	-	-

PANSS-FSNS rezultat u 26. tjednu	18,5	19,6	-	-	-
Promjena rezultata PANSS-FSNS od početka ispitivanja do 26. tjedna	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Ukupni rezultat na ljestvici PSP na početku ispitivanja	48,8	48,2	-	-	-
Ukupni rezultat na ljestvici PSP u 26. tjednu	64,0	59,7	-	-	-
Promjena ukupnog rezultata na ljestvici PSP od početka ispitivanja do 26. tjedna	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kariprazina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kariprazin ima dva farmakološki aktivna metabolita sa sličnim aktivnostima, desmetilkariprazin (DCAR) i didesmetilkariprazin (DDCAR). Izloženost ukupnom kariprazinu (zbroy kariprazina + DCAR i DDCAR) približava se 50% izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže nakon ~ 1 tjedna svakodnevne primjene, dok se 90% stanja dinamičke ravnoteže postiže nakon 3 tjedna. Izloženost DDCAR-u u stanju dinamičke ravnoteže približno je dva do tri puta veća nego izloženost kariprazinu, dok izloženost DCAR-u iznosi približno 30% izloženosti kariprazinu.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost kariprazina je nepoznata. Kariprazin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih doza, plazmatske koncentracije kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom dosežu vršne vrijednosti približno 3 – 8 sati nakon doze.

Primjena jednokratne doze kariprazina od 1,5 mg uz obrok s visokim udjelom masti (900 – 1000 kalorija) nije značajno utjecala na C_{max} ni AUC kariprazina ($AUC_{0-\infty}$ se povećao za 12%, dok se C_{max} smanjio za < 5% kod primjene s hranom u odnosu na primjenu natašte). Učinak hrane na izloženost metabolitima DCAR i DDCAR također je bio minimalan. Raspadljive tablete za usta mogu se smatrati bioekvivalentnima formulaciji lijeka u tvrdoj kapsuli.

Kariprazin se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividan volumen raspodjele (V/F) iznosio je 916 l za kariprazin, 475 l za DCAR i 1568 l za DDCAR, što ukazuje na opsežnu distribuciju kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti u velikoj se mjeri vežu (96 – 97% za CAR, 94 – 97% za DCAR i 92 – 97% za DDCAR) za proteine u plazmi.

Biotransformacija

Metabolizam kariprazina uključuje demetilaciju (DCAR i DDCAR), hidroksilaciju (hidroksikariprazin, HCAR) i kombinaciju demetilacije i hidroksilacije (hidroksidesmetilkariprazin, HDCAR i hidroksididesmetilkariprazin, HDDCAR). Metaboliti HCAR, HDCAR i HDDCAR zatim se biotransformiraju u odgovarajuće sulfatne i glukuronidne konjugate. Dodatan metabolit, desdiklorofenil-piperazin-kariprazinska (DDCPPCAR) kiselina nastaje dealkilacijom nakon koje

slijedi oksidacija kariprazina.

Kariprazin se metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DCAR i HCAR. DCAR se dalje metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DDCAR i HDCAR. DDCAR se dalje metabolizira u HDDCAR putem CYP3A4.

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu supstrati P-glikoproteina (P-gp), polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ni proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što ukazuje na to da interakcija kariprazina s inhibitorima P-gp-a, prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3 te BCRP-a nije vjerojatna.

Eliminacija

Eliminacija kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom se odvija jetrenim metabolizmom. Nakon primjene kariprazina u dozi od 12,5 mg na dan u bolesnika sa shizofrenijom, 20,8% doze izlučilo se kroz mokraću kao kariprazin i njegovi metaboliti.

1,2% doze kariprazina izlučuje se u neizmijenjenu obliku kroz mokraću, dok se 3,7% doze izlučuje kroz feces.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka (1 – 3 dana za kariprazin i DCAR te 13 – 19 dana za DDCAR) nije pretkazatelj vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže ni pada plazmatske koncentracije nakon prekida liječenja. Za liječenje bolesnika koji uzimaju kariprazin, efektivni poluvijek važniji je od terminalnog poluvijeka. Efektivni (funkcionalni) poluvijek iznosi ~ 2 dana za kariprazin i DCAR, 8 dana za DDCAR i ~ 1 tjedan za ukupni kariprazin. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina postupno će se smanjivati nakon trajnog ili privremenog prekida primjene. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina smanjuje se za 50% nakon ~ 1 tjedna, dok se smanjenje koncentracije ukupnog kariprazina za više od 90% bilježi nakon ~ 3 tjedna.

Linearnost

Nakon ponovljene primjene, izloženost kariprazinu i njegova dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazinu (DCAR) i didesmetilkariprazinu (DDCAR) u plazmi, povećava se proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza od 1,5 do 6 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko modeliranje na temelju podataka prikupljenih u bolesnika uključenih u klinički program ispitivanja kariprazina kod shizofrenije koji su imali različite razine bubrežne funkcije, uključujući normalnu funkciju bubrega (klirens kreatinina [CrCl] ≥ 90 ml/min) te blago (CrCl : 60 -89 ml/min) i umjereno (CrCl : 30 – 59 ml/min) oštećenje funkcije bubrega. Nije utvrđena značajna povezanost između plazmatskog klirensa kariprazina i klirensa kreatinina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je dvodijelno ispitivanje (jedna doza kariprazina od 1 mg [dio A] i dnevna doza kariprazina od 0,5 mg tijekom 14 dana [dio B] u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). U usporedbi sa zdravim ispitanicima, bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali su do približno 25% višu izloženost (C_{max} i AUC) kariprazinu i do približno 45% manju izloženost glavnim aktivnim metabolitima, desmetilkariprazinu i didesmetilkariprazinu, nakon primjene jedne doze kariprazina od 1 mg ili primjene kariprazina u dozi od 0,5 mg tijekom 14 dana.

Za koncentracije vezanih i nevezanih spojeva, ukupna izloženost (AUC i C_{max}) aktivnim spojevima (CAR+DCAR+DDCAR) smanjena je za 21–22% u bolesnika s blagim, odnosno 13–15% u bolesnika

s umjerenim oštećenjem funkcije jetre naspram zdravih ispitanika, dok je ukupna izloženost nevezanim spojevima smanjena za 12 – 13% u bolesnika s blagim, odnosno povećana za 20 – 25% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nakon višetrukih doza kariprazina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Dob, spol i rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima (AUC i C_{max} za zbroj kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita) na temelju dobi, spola i rase. Analiza je uključivala 2844 bolesnika različitih rasa, uključujući 536 bolesnika u dobi između 50 i 65 godina. Od 2844 bolesnika, 933 bile su žene (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci prikupljeni su za bolesnike starije od 65 godina.

Pušenje

Budući da kariprazin nije supstrat za CYP1A2, ne očekuje se da će pušenje utjecati na farmakokinetiku kariprazina.

Potencijal kariprazina da djeluje na druge lijekove

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inducirali enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 niti su inhibirali enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inhibirali prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3, BCRP, prijenosnik organskih kationa-2 (OCT2) te prijenosnike organskih aniona 1 i 3 (OAT1 i OAT3) *in vitro*. DCAR i DDCAR također nisu inhibirali P-gp, dok je kariprazin inhibirao P-gp u crijevima (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kariprazin je u pasa izazvao obostranu kataraktu i sekundarne promjene na mrežnici (odvajanje mrežnice i cističnu degeneraciju). Razina izloženosti (AUC ukupnog kariprazina) pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) za očnu toksičnost je 4,2 puta veća od kliničke AUC izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. U 2-godišnjem je ispitivanju pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena povećana incidencija degeneracije/atrofije mrežnice u albino štakora.

Pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena je fosfolipidoza u plućima štakora, pasa i miševa (praćena upalom ili bez nje) te u kori nadbubrežne žlijezde pasa. Primijećena je upala u plućima pasa pri doziranju tijekom 1 godine uz NOAEL pri AUC izloženosti koja je bila 2,7 (mužjaci) odnosno 1,7 (ženke) puta viša od kliničke izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude. Nije primijećena upala na kraju 2-mjesečnog razdoblja s intervalima bez primjene lijeka pri 4,2 puta višoj razini izloženosti od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude; međutim, pri većim je dozama upala i dalje bila prisutna.

Primijećena je hipertrofija kore nadbubrežne žlijezde u štakora (samo kod ženki) pri razini izloženosti koja je bila 4,1 puta veća od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, dok je u miševa isto zabilježeno pri klinički značajnim plazmatskim koncentracijama ukupnog kariprazina. U pasa su primijećene reverzibilna hipertrofija/hiperplazija i vakuolizacija/vezikulacija kore nadbubrežne žlijezde uz 4,2 puta viši NOAEL od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

U ženki štakora su pri klinički značajnim razinama izloženosti na temelju površine tijela izražene u mg/m² primijećeni niži indeksi plodnosti i začeca. Nisu zabilježeni učinci na plodnost mužjaka pri izloženosti do 4,3 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kariprazin primijenjen štakorima tijekom razdoblja organogeneze uzrokovao je malformacije, smanjeno preživljenje mladunčadi i zastoje u razvoju pri razinama izloženosti lijeku koje su bile manje

od onih koje se postižu u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. Kariprazin je u kunića uzrokovao toksičnost za majku, ali ne i fetalnu toksičnost pri izloženosti 5,8 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kada se primjenjivao skotnim ženka štakora tijekom organogeneze, skotnosti i laktacije, kariprazin je pri klinički značajnim razinama izloženosti smanjio postnatalno preživljenje, tjelesnu težinu pri okotu i prirast tjelesne težine u razdoblju nakon sisanja kod prve generacije mladunčadi. Osim toga, zabilježene su bljedoća i hladnoća tijela te zastoj u razvoju mladunčadi (nerazvijenost/nedovoljna razvijenost bubrežnih papila i smanjen odgovor na slušni podražaj u mužjaka) bez toksičnosti za majku. Nije bilo učinka na reproduktivne sposobnosti prve generacije mladunčadi; međutim, druga generacija mladunčadi također je imala slične kliničke znakove i manju tjelesnu težinu.

Kariprazin i njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
kukuruzni škrob (80:20)
natrijev škroboglikolat, vrsta A
malatna kiselina (E 296)
natrijev stearilfumarat (E 485)
silicijev dioksid (E 551)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri izrađeni od PA/Al/PVC folije (bazna folija) i Papir/PET/Al blister folije s mogućnošću odljepljivanja (folija za zatvaranje), pakirani u preklopnu kartonsku kutiju.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg raspadljive tablete za usta

Kutija sadrži 28 ili 30 raspadljivih tableta za usta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/043-050

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

MAĐARSKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
28 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
49 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule
90 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

EU/1/17/1209/037 {21×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 1,5 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 3 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula
14 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
28 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
49 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule
90 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 3 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 3 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
28 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
49 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule
90 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistar čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 4,5 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 6 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula
28 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
49 tvrdih kapsula
56 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
84 tvrde kapsule
90 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Blistar čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/029-036	{28×,30×,49×,56×,60×,84×,90×,98×}
EU/1/17/1209/040	{21×}
EU/1/17/1209/042	{7×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 6 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 6 mg tvrde kapsule
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta
30 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/043-044 {28×,30×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta

30 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod

www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/045-046

{28×,30×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 3 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta
30 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/047-048 {28×,30×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Raspadljiva tableta za usta

28 raspadljivih tableta za usta
30 raspadljivih tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod
www.reagila.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1209/049-050 {28×,30×}

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 6 mg raspadljive tablete za usta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

folija blistera

1. NAZIV LIJEKA

Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta
kariprazin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule

Reagila 3 mg tvrde kapsule

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule

Reagila 6 mg tvrde kapsule

kariprazin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Reagila i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila
3. Kako uzimati lijek Reagila
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Reagila
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Reagila i za što se koristi

Reagila sadrži djelatnu tvar kariprazin i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih sa shizofrenijom.

Shizofrenija je bolest koju karakteriziraju simptomi kao što su da bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema (halucinacija), sumnjičavost, pogrešno vjerovanje, nepovezan govor i ponašanje te emocionalna tupost. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu, napetost ili nedostatak sposobnosti za započinjanje i održavanje planiranih aktivnosti, nespремnost da govore te nedostatak emocionalnog odgovora na situaciju koja uobičajeno izaziva emocije kod drugih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila

Nemojte uzimati lijek Reagila

- ako ste alergični na kariprazin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate lijekove koji se koriste za liječenje:
 - hepatitisa C (lijekovi koji sadrže boceprevir i telaprevir)
 - bakterijskih infekcija (lijekovi koji sadrže klaritromicin, telitromicin i nafcillin)
 - tuberkuloze (lijekovi koji sadrže rifampicin)
 - HIV infekcije (lijekovi koji sadrže kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz i etravirin)
 - gljivičnih infekcija (lijekovi koji sadrže itakonazol, posakonazol i vorikonazol)
 - Cushingova sindroma – kada tijelo proizvodi višak kortizola (lijekovi koji sadrže ketokonazol)
 - depresije (biljna terapija koja sadrži gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i lijekovi koji sadrže nefazodon)
 - epilepsije i napadaja (lijekovi koji sadrže karbamazepin, fenobarbital i fenitoin)-
 - pospanosti (lijekovi koji sadrže modafinil)
 - visokog krvnog tlaka u plućima (lijekovi koji sadrže bosentan).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počiniti samoubojstvo. Samoubilačke misli i ponašanja češća su na početku liječenja.
- ako ste iskusili vrućicu u kombinaciji sa znojenjem, ubrzanim disanjem, ukočenošću mišića i omamljenošću ili pospanošću (mogu biti znakovi neuroleptičkog malignog sindroma).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Reagila ili tijekom liječenja:

- ako ste ikada osjećali ili ste počeli osjećati nemir i nesposobnost da mirno sjedite. Ovi simptomi se mogu javiti rano tijekom liječenja lijekom Reagila. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako ste ikada imali ili počinjete imati neuobičajene, nevoljne pokrete, najčešće jezika ili lica. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako imate poremećaj vida. Vaš liječnik će Vas posavjetovati da posjetite specijalista za oči (oftalmologa).
- ako imate nepravilne srčane otkucaje ili je netko drugi u Vašoj obitelji imao nepravilne srčane otkucaje (uključujući takozvano produljenje QT intervala uočeno na EKG-u) i recite svom liječniku ako uzimate druge lijekove budući da oni mogu uzrokovati ili pogoršati ove promjene na EKG-u.
- ako imate visok ili nizak krvni tlak ili bolest srca i krvnih žila. Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati krvni tlak.
- ako imate omaglicu pri ustajanju uslijed pada krvnog tlaka, što može izazvati nesvjesticu
- ako ste imali krvne ugruške ili ako ih je imao netko drugi u Vašoj obitelji, jer se lijekovi za shizofreniju povezuju s nastankom krvnih ugrušaka.
- ako ste pretrpjeli moždani udar, osobito ako ste starija osoba ili znate da imate druge čimbenike rizika za nastanak moždanog udara. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve znakove moždanog udara.
- ako patite od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), osobito ako ste stariji.
- ako imate Parkinsonovu bolest.
- ako imate šećernu bolest ili čimbenike rizika za šećernu bolest (npr. pretilost ili ako netko drugi u Vašoj obitelji ima šećernu bolest). Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati razinu šećera u krvi budući da je lijek Reagila može povećati. Znakovi povišene razine šećera u krvi jesu pretjerana žeđ, obilno mokrenje, pojačani tek i osjećaj slabosti.
- ako imate napadaje ili epilepsiju u povijesti bolesti.

Povećanje tjelesne težine

Lijek Reagila može uzrokovati značajno povećanje tjelesne težine koje može ugroziti Vaše zdravlje. Stoga će Vaš liječnik redovito kontrolirati Vašu tjelesnu težinu.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o primjeni u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Reagila

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ne smijete uzimati određene lijekove zajedno s lijekom Reagila (pogledajte dio „Nemojte uzimati lijek Reagila“).

Ako uzimate lijek Reagila zajedno s nekim drugim lijekovima, možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka Reagila ili tih drugih lijekova. To uključuje lijekove koji se koriste za liječenje:

- Bolesti srca (npr. digoksin, verapamil, diltiazem),
- Zgrušavanja krvi (antikoagulansi (lijekovi protiv zgrušavanja krvi), npr. dabigatran)
- Bakterijskih infekcija (npr. eritromicin)
- Gljivičnih infekcija (npr. flukonazol)

Lijek Reagila treba koristiti oprezno u kombinaciji sa drugim lijekovima koji utječu na Vaše mentalne funkcije.

Reagila s hranom, pićem i alkoholom

Tijekom liječenja lijekom Reagila ne smijete piti sok od grejpa.

Tijekom liječenja lijekom Reagila treba izbjegavati alkohol.

Trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Reagila. Čak i nakon prekida liječenja, neophodno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Reagila. Razlog za to je što će se lijek zadržati u Vašem tijelu još neko vrijeme nakon što ste uzeli zadnju dozu.

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, osim ako Vaš liječnik ne kaže da to učinite.

Ako Vaš liječnik odluči da morate uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, pažljivo će pratiti Vaše dijete nakon rođenja. Naime, u novorođenčadi majki koje su ovaj lijek uzimale u zadnjem tromjesečju trudnoće (zadnja tri mjeseca) mogu se javiti sljedeći simptomi:

- drhtanje, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, agitacija, poteškoće s disanjem i poteškoće s hranjenjem.

Ako se kod Vašeg djeteta razvije bilo koji od tih simptoma, obratite se svom liječniku.

Dojenje

Nemojte dojit ako uzimate lijek Reagila jer se rizik za bebu ne može isključiti. Obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Postoji manji ili umjeren rizik da bi lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omamljenost, omaglica i tegobe s vidom (pogledajte dio 4.). Nemojte voziti ni koristiti bilo kakve alate ili strojeve dok se ne uvjerite da lijek ne utječe na Vas na negativan način.

Reagila 3 mg, 4,5 mg i 6 mg tvrde kapsule sadrže boju Allura red AC (E 129).

Allura red AC je sredstvo za bojenje koje može izazvati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati lijek Reagila

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 1,5 mg kroz usta jedanput na dan. Nakon toga, Vaš liječnik može polako prilagođavati dozu u koracima od 1,5 mg, ovisno o tome kako liječenje djeluje na Vas.

Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 6 mg jedanput na dan.

Uzmite lijek Reagila u isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje.

Ako ste prije početka liječenja lijekom Reagila uzimali neki drugi lijek za liječenje shizofrenije, Vaš liječnik će odlučiti hoće li se njegova primjena prekinuti postupno ili trenutačno te utvrditi kako prilagoditi dozu lijeka Reagila. Liječnik će Vas također uputiti kako djelovati ako prelazite s lijeka Reagila na drugi lijek.

Bolesnici koji imaju probleme s bubrežima ili jetrom

Ako imate ozbiljne probleme s bubrežima ili jetrom, lijek Reagila možda nije prikladan za Vas.

Razgovarajte sa svojim liječnikom.

Stariji bolesnici

Vaš liječnik će pažljivo odabrati odgovarajuću dozu u skladu s Vašim potrebama. Stariji bolesnici s demencijom (gubitak pamćenja) ne smiju koristiti lijek Reagila.

Ako uzmete više lijeka Reagila nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Reagila nego što Vam je preporučio liječnik ili ako je na primjer dijete slučajno uzelo lijek, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Mogu se javiti omaglica uslijed pada krvnog tlaka ili nepravilni otkucaji srca, pospanost, umor ili neuobičajeni pokreti tijela te poteškoće sa stajanjem ili hodanjem.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Reagila

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako ste propustili uzeti dvije ili više doza, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek Reagila

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, njegovo će djelovanje prestati. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati ili prestati uzimati svoju dnevnu dozu lijeka Reagila, osim ako Vam liječnik kaže da to učinite, jer se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- jaku alergijsku reakciju koja se očituje kao vrućica, oticanje usta, lica, usana ili jezika, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka. (*Rijetka nuspojava*)
- kombinaciju vrućice, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti. To mogu biti znakovi takozvanog neuroleptičkog malignog sindroma. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- neobjašnjive bolove u mišićima, grčeve mišića ili slabost mišića. To mogu biti znakovi oštećenja mišića koje može uzrokovati vrlo ozbiljne probleme s bubrezima (*Rijetka nuspojava*)
- simptome povezane s krvnim ugrušcima u venama, osobito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća, uzrokujući bol u prsnoj koži i poteškoće s disanjem. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počinili samoubojstvo, ili ste pokušali samoubojstvo. (*Manje česta nuspojava*)

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj nemira i nemogućnost mirnog sjedenja
- parkinsonizam – zdravstveno stanje praćeno mnoštvom različitih simptoma, koji uključuju smanjene ili usporene pokrete, usporene misli, iznenadno trzanje kod svijanja udova (zupčasta ukočenost), sitni koraci uz povlačenje nogu pri hodu, drhtanje, neznatna izražajnost lica ili bezizražajno lice, ukočenost mišića, slinjenje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tjeskoba
- pospanost, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, noćne more, mjesečarenje
- omaglica

- nevoljni pokreti uvijanja i neobično držanje
- prekomjerno škr gutanje zubima ili stiskanje čeljusti, slinjenje, ustrajno treptanje kao odgovor na lupkanje čela (abnormalan refleks), poteškoće s kretanjem, poremećaj pokreta jezika (ovi simptomi nazivaju se ekstrapiramidni simptomi)
- zamagljen vid
- visok krvni tlak
- brzi, nepravilni otkucaji srca
- smanjen ili povećan tek
- mučnina, povraćanje, zatvor
- povećanje tjelesne težine
- umor
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
 - povišena razina jetrenih enzima
 - povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi
 - neuobičajene količine lipida (npr. kolesterola i/ili masti) u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- depresija
- iznenadna i teška smetenost
- osjećaj vrtnje
- neugodan, neuobičajen osjet dodira
- omamljenost, nedostatak energije ili nedostatak interesa za aktivnosti
- nevoljni pokreti najčešće jezika ili lica. Ovo se može pojaviti nakon kratkotrajne ili dugotrajne primjene.
- smanjena ili povećana spolna želja, poteškoće s erekcijom
- nadraženost oka, visok tlak u oku, oslabljen vid
- problemi pri prebacivanju fokusa s gledanja na daljinu na gledanje na blizinu
- nizak krvni tlak
- odstupanja u nalazima EKG-a, abnormalno provođenje električnih impulsa u srcu
- spori, nepravilni otkucaji srca
- štucavica
- žgaravica
- žeđ
- bol pri mokrenju
- neuobičajeno česta i obilna mokrenja
- svrbež, osip
- šećerna bolest
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
 - odstupanja vrijednosti natrija u krvi
 - povišena razina glukoze u krvi (šećera u krvi), povišena razina žučnog pigmenta (bilirubina) u krvi
 - anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica)
 - povećan broj jedne vrste bijelih krvnih stanica
 - snižena razina hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- napadaj
- gubitak pamćenja, gubitak sposobnosti govora
- nelagoda u oku pri jakoj svjetlosti
- zamućenje očne leće koje dovodi do slabljenja vida (katarakta)
- poteškoće s gutanjem
- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica, što Vas može učiniti osjetljivijim na infekcije
- smanjena aktivnost štitnjače

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala jetre (bol u gornjem desnom dijelu trbuha, žuta boja očiju i kože, slabost, vrućica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Reagila

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Reagila sadrži

- Djelatna tvar je kariprazin.
Reagila 1,5 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 3 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 4,5 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 6 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
- Drugi sastojci su:
Reagila 1,5 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, titanijev dioksid (E 171), želatina, crna tinta (šlak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid).

Reagila 3 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja Allura red AC (E 129), boja Brilliant blue FCF (E 133), titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), želatina, crna tinta (šlak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid) (pogledajte i dio 2. - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrde kapsule sadrže boju Allura red AC (E 129)).

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja Allura red AC (E 129), boja Brilliant blue FCF (E 133), titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), želatina, bijela tinta (šlak, titanijev dioksid (E 171), propilenglikol, simetikon) (pogledajte i dio 2. - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrde kapsule sadrže boju Allura red AC (E 129)).

Reagila 6 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja Brilliant blue FCF (E 133), boja Allura red AC (E 129), titanijev dioksid (E 171), želatina, crna tinta (šlak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid) (pogledajte i dio 2. - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrde kapsule sadrže boju Allura red AC (E 129)).

Kako Reagila izgleda i sadržaj pakiranja

- Reagila 1,5 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom bijelom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 1.5“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.
- Reagila 3 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 3“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.
- Reagila 4,5 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim zelenim tijelom te oznakom „GR 4.5“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.
- Reagila 6 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „3“ (približne duljine 15,9 mm) s neprozirnom ljubičastom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 6“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.

Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Recordati BV
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland

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

Eesti

Norge

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Recordati AB

Tlf: + 46 8 545 80 230 (Sverige)

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 664 128 4879

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne i ažurirane informacije o ovom lijeku dostupne su skeniranjem QR koda navedenog u nastavku i na vanjskom pakiranju uz pomoć pametnog telefona.

Iste su informacije dostupne i na sljedećoj internetskoj adresi: www.reagila.com

„Umetnuti QR kod“ + www.reagila.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta

Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta

Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta

Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta

kariprazin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Reagila i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila
3. Kako uzimati lijek Reagila
4. Moguće nuspojave
6. Kako čuvati lijek Reagila
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Reagila i za što se koristi

Reagila sadrži djelatnu tvar kariprazin i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih sa shizofrenijom.

Shizofrenija je bolest koju karakteriziraju simptomi kao što su da bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema (halucinacija), sumnjičavost, pogrešno vjerovanje, nepovezan govor i ponašanje te emocionalna tupost. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu, napetost ili nedostatak sposobnosti za započinjanje i održavanje planiranih aktivnosti, nespremnost da govore te nedostatak emocionalnog odgovora na situaciju koja uobičajeno izaziva emocije kod drugih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila

Nemojte uzimati lijek Reagila

- ako ste alergični na kariprazin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate lijekove koji se koriste za liječenje:
 - hepatitisa C (lijekovi koji sadrže boceprevir i telaprevir)
 - bakterijskih infekcija (lijekovi koji sadrže klaritromicin, telitromicin i nafcillin)
 - tuberkuloze (lijekovi koji sadrže rifampicin)
 - HIV infekcije (lijekovi koji sadrže kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz i etravirin)
 - gljivičnih infekcija (lijekovi koji sadrže itrakonazol, posakonazol i vorikonazol)
 - Cushingova sindroma – kada tijelo proizvodi višak kortizola (lijekovi koji sadrže ketokonazol)
 - depresije (biljna terapija koja sadrži gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i lijekovi koji sadrže nefazodon)
 - epilepsije i napadaja (lijekovi koji sadrže karbamazepin, fenobarbital i fenitoin)-
 - pospanosti (lijekovi koji sadrže modafinil)
 - visokog krvnog tlaka u plućima (lijekovi koji sadrže bosentan).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počinuti samoubojstvo. Samoubilačke misli i ponašanja češća su na početku liječenja.
- ako ste iskusili vrućicu u kombinaciji sa znojenjem, ubrzanim disanjem, ukočenošću mišića i omamljenošću ili pospanošću (mogu biti znakovi neuroleptičkog malignog sindroma).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Reagila ili tijekom liječenja:

- ako ste ikada osjećali ili ste počeli osjećati nemir i nesposobnost da mirno sjedite. Ovi simptomi se mogu javiti rano tijekom liječenja lijekom Reagila. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako ste ikada imali ili počinjete imati neuobičajene, nevoljne pokrete, najčešće jezika ili lica. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako imate poremećaj vida. Vaš liječnik će Vas posavjetovati da posjetite specijalista za oči (oftalmologa).
- ako imate nepravilne srčane otkucaje ili je netko drugi u Vašoj obitelji imao nepravilne srčane otkucaje (uključujući takozvano produljenje QT intervala uočeno na EKG-u) i recite svom liječniku ako uzimate druge lijekove budući da oni mogu uzrokovati ili pogoršati ove promjene na EKG-u.
- ako imate visok ili nizak krvni tlak ili bolest srca i krvnih žila. Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati krvni tlak.
- ako imate omaglicu pri ustajanju uslijed pada krvnog tlaka, što može izazvati nesvjesticu
- ako ste imali krvne ugruške ili ako ih je imao netko drugi u Vašoj obitelji, jer se lijekovi za shizofreniju povezuju s nastankom krvnih ugrušaka.
- ako ste pretrpjeli moždani udar, osobito ako ste starija osoba ili znate da imate druge čimbenike rizika za nastanak moždanog udara. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve znakove moždanog udara.
- ako patite od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), osobito ako ste stariji.
- ako imate Parkinsonovu bolest.
- ako imate šećernu bolest ili čimbenike rizika za šećernu bolest (npr. pretilost ili ako netko drugi u Vašoj obitelji ima šećernu bolest). Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati razinu šećera u krvi budući da je lijek Reagila može povećati. Znakovi povišene razine šećera u krvi jesu pretjerana žeđ, obilno mokrenje, pojačani tek i osjećaj slabosti.
- ako imate napadaje ili epilepsiju u povijesti bolesti.

Povećanje tjelesne težine

Lijek Reagila može uzrokovati značajno povećanje tjelesne težine koje može ugroziti Vaše zdravlje. Stoga će Vaš liječnik redovito kontrolirati Vašu tjelesnu težinu.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o primjeni u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Reagila

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ne smijete uzimati određene lijekove zajedno s lijekom Reagila (pogledajte dio „Nemojte uzimati lijek Reagila“).

Ako uzimate lijek Reagila zajedno s nekim drugim lijekovima, možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka Reagila ili tih drugih lijekova. To uključuje lijekove koji se koriste za liječenje:

- Bolesti srca (npr. digoksin, verapamil, diltiazem),
- Zgrušavanja krvi (antikoagulansi (lijekovi protiv zgrušavanja krvi), npr. dabigatran)
- Bakterijskih infekcija (npr. eritromicin)
- Gljivičnih infekcija (npr. flukonazol)

Lijek Reagila treba koristiti oprezno u kombinaciji sa drugim lijekovima koji utječu na Vaše mentalne funkcije.

Reagila s hranom, pićem i alkoholom

Tijekom liječenja lijekom Reagila ne smijete piti sok od grejpa.

Tijekom liječenja lijekom Reagila treba izbjegavati alkohol.

Trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Reagila. Čak i nakon prekida liječenja, neophodno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Reagila. Razlog za to je što će se lijek zadržati u Vašem tijelu još neko vrijeme nakon što ste uzeli zadnju dozu.

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, osim ako Vaš liječnik ne kaže da to učinite.

Ako Vaš liječnik odluči da morate uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, pažljivo će pratiti Vaše dijete nakon rođenja. Naime, u novorođenčadi majki koje su ovaj lijek uzimale u zadnjem tromjesečju trudnoće (zadnja tri mjeseca) mogu se javiti sljedeći simptomi:

- drhtanje, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, agitacija, poteškoće s disanjem i poteškoće s hranjenjem.

Ako se kod Vašeg djeteta razvije bilo koji od tih simptoma, obratite se svom liječniku.

Dojenje

Nemojte dojit ako uzimate lijek Reagila jer se rizik za bebu ne može isključiti. Obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Postoji manji ili umjeren rizik da bi lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omamljenost, omaglica i tegobe s vidom (pogledajte dio 4.). Nemojte voziti ni koristiti bilo kakve alate ili strojeve dok se ne uvjerite da lijek ne utječe na Vas na negativan način.

Reagila raspadljive tablete za usta sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po raspadljivoj tableti za usta, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Reagila

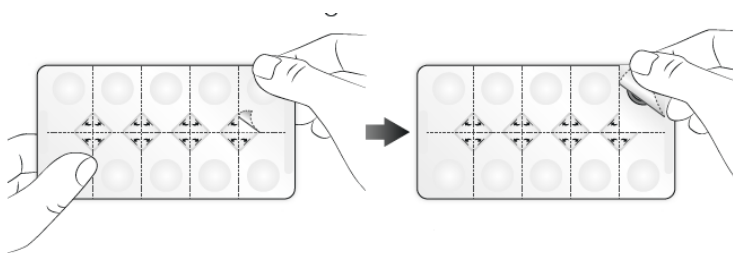
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 1,5 mg kroz usta jedanput na dan. Nakon toga, Vaš liječnik može polako prilagođavati dozu u koracima od 1,5 mg, ovisno o tome kako liječenje djeluje na Vas.

Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 6 mg jedanput na dan.

Uzmite lijek Reagila u isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje.

Nemojte otvarati blister dok niste spremni za primjenu. Otrgnite jedan pojedinačni blister s blister kartice duž perforirane linije i odlijepite foliju na blisteru kako biste izložili tabletu. Nemojte potisnuti tabletu kroz foliju jer bi to moglo oštetiti tabletu.



Odmah nakon otvaranja blistera, suhim rukama izvadite tabletu i stavite cijelu raspadljivu tabletu za usta na jezik. Tableta se brzo raspada u slini. Nemojte žvakati ili progutati tabletu cijelu, pričekajte dok se ne otopi u ustima.

Drugi način je da dispergirate tabletu u vodi i popijete dobivenu suspenziju. U tom slučaju, sadržaj čaše treba temeljito promiješati kako bi se izbjeglo taloženje neotopljenih ostataka.

Ako ste prije početka liječenja lijekom Reagila uzimali neki drugi lijek za liječenje shizofrenije, Vaš liječnik će odlučiti hoće li se njegova primjena prekinuti postupno ili trenutačno te utvrditi kako prilagoditi dozu lijeka Reagila. Liječnik će Vas također uputiti kako djelovati ako prelazite s lijeka Reagila na drugi lijek.

Bolesnici koji imaju probleme s bubrežima ili jetrom

Ako imate ozbiljne probleme s bubrežima ili jetrom, lijek Reagila možda nije prikladan za Vas. Razgovarajte sa svojim liječnikom.

Stariji bolesnici

Vaš liječnik će pažljivo odabrati odgovarajuću dozu u skladu s Vašim potrebama. Stariji bolesnici s demencijom (gubitak pamćenja) ne smiju koristiti lijek Reagila.

Ako uzmete više lijeka Reagila nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Reagila nego što Vam je preporučio liječnik ili ako je na primjer dijete slučajno uzelo lijek, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili otiđite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Mogu se javiti omaglica uslijed pada krvnog tlaka ili nepravilni otkucaji srca, pospanost, umor ili neuobičajeni pokreti tijela te poteškoće sa stajanjem ili hodanjem.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Reagila

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako ste propustili uzeti dvije ili više doza, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek Reagila

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, njegovo će djelovanje prestati. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati ili prestati uzimati svoju dnevnu dozu lijeka Reagila, osim ako Vam liječnik kaže da to učinite, jer se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate:

- jaku alergijsku reakciju koja se očituje kao vrućica, oticanje usta, lica, usana ili jezika, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka. (*Rijetka nuspojava*)
- kombinaciju vrućice, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti. To mogu biti znakovi takozvanog neuroleptičkog malignog sindroma. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- neobjašnjive bolove u mišićima, grčeve mišića ili slabost mišića. To mogu biti znakovi

- oštećenja mišića koje može uzrokovati vrlo ozbiljne probleme s bubrezima (*Rijetka nuspojava*)
- simptome povezane s krvnim ugrušcima u venama, osobito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća, uzrokujući bol u prsnoj koži i poteškoće s disanjem. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počinili samoubojstvo, ili ste pokušali samoubojstvo. (*Manje česta nuspojava*)

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj nemira i nemogućnost mirnog sjedenja
- parkinsonizam – zdravstveno stanje praćeno mnoštvom različitih simptoma, koji uključuju smanjene ili usporene pokrete, usporene misli, iznenadno trzanje kod svijanja udova (zupčasta ukočenost), sitni koraci uz povlačenje nogu pri hodu, drhtanje, neznatna izražajnost lica ili bezizražajno lice, ukočenost mišića, slinjenje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tjeskoba
- pospanost, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, noćne more, mjesečarenje
- omaglica
- nevoljni pokreti uvijanja i neobično držanje
- prekomjerno škrigutanje zubima ili stiskanje čeljusti, slinjenje, ustrajno treptanje kao odgovor na lupkanje čela (abnormalan refleks), poteškoće s kretanjem, poremećaj pokreta jezika (ovi simptomi nazivaju se ekstrapiramidni simptomi)
- zamagljen vid
- visok krvni tlak
- brzi, nepravilni otkucaji srca
- smanjen ili povećan tek
- mučnina, povraćanje, zatvor
- povećanje tjelesne težine
- umor
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
- povišena razina jetrenih enzima
- povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi
- neuobičajene količine lipida (npr. kolesterola i/ili masti) u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- depresija
- iznenadna i teška smetenost
- osjećaj vrtnje
- neugodan, neuobičajen osjet dodira
- omamljenost, nedostatak energije ili nedostatak interesa za aktivnosti
- nevoljni pokreti najčešće jezika ili lica. Ovo se može pojaviti nakon kratkotrajne ili dugotrajne primjene.
- smanjena ili povećana spolna želja, poteškoće s erekcijom
- nadraženost oka, visok tlak u oku, oslabljen vid
- problemi pri prebacivanju fokusa s gledanja na daljinu na gledanje na blizinu
- nizak krvni tlak
- odstupanja u nalazima EKG-a, abnormalno provođenje električnih impulsa u srcu
- spori, nepravilni otkucaji srca
- štućavica
- žgaravica
- žeđ
- bol pri mokrenju
- neuobičajeno česta i obilna mokrenja

- svrbež, osip
- šećerna bolest
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
- odstupanja vrijednosti natrija u krvi
- povišena razina glukoze u krvi (šećera u krvi), povišena razina žučnog pigmenta (bilirubina) u krvi
- anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica)
- povećan broj jedne vrste bijelih krvnih stanica
- snižena razina hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- napadaj
- gubitak pamćenja, gubitak sposobnosti govora
- nelagoda u oku pri jakoj svjetlosti
- zamućenje očne leće koje dovodi do slabljenja vida (katarakta)
- poteškoće s gutanjem
- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica, što Vas može učiniti osjetljivijim na infekcije
- smanjena aktivnost štitnjače

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala jetre (bol u gornjem desnom dijelu trbuha, žuta boja očiju i kože, slabost, vrućica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Reagila

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte tablete u originalnom pakiranju kako biste ih zaštitili od vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Reagila sadrži

- Djelatna tvar je kariprazin.
Reagila 1,5 mg: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 3 mg: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 4,5 mg: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
Reagila 6 mg: jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 6 mg kariprazina u obliku

kariprazinklorida.

- Drugi sastojci su:
Manitol (E 421), kukuruzni škrob, natrijev škroboglikolat tipa A, malatna kiselina (E 296), natrijev stearilfumarat (E 485), silicijev dioksid (E 551) (Pogledajte također dio 2. - Reagila raspadljive tablete za usta sadrže natrij).

Kako Reagila izgleda i sadržaj pakiranja

- Reagila 1,5 mg raspadljive tablete za usta: Bijela ili gotovo bijela, trokutasta, bikonveksna tableta. Promjer tablete je približno 8 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C2“, a na drugoj strani nema oznake.
- Reagila 3 mg raspadljive tablete za usta: Bijela ili gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta. Promjer tablete je 7 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C3“, a na drugoj strani nema oznake.
- Reagila 4,5 mg raspadljive tablete za usta: Bijela ili gotovo bijela, kvadratna, bikonveksna tableta. Promjer tablete je približno 7 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „C4“, a na drugoj strani nema oznake.
- Reagila 6 mg raspadljive tablete za usta: Bijela ili gotovo bijela, ovalna, bikonveksna tableta. Širina tablete je 5 mm, duljina je 8,5 mm, a debljina je približno 3-4 mm. Na jednoj strani tablete otisnuta je oznaka „CI“, a na drugoj strani nema oznake.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg raspadljive tablete za usta dostupne su u pakiranjima koja sadrže 28 ili 30 raspadljivih tableta za usta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien/Danmark/Deutschland
/Ελλάδα/España/France/Ireland/Ísland/Italia/
Κύπρος/Luxembourg/Luxemburg/
Magyarország/Malta/Nederland/Norge/
Österreich/Portugal/Suomi/Finland/Sverige/
United Kingdom (Northern Ireland)

Richter Gedeon Nyrt.
Tél/Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +36 1 505 7032

България

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

Lietuva

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

Polska

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

Česká republika

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

România

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljne i ažurirane informacije o ovom lijeku dostupne su skeniranjem QR koda navedenog u nastavku i na vanjskom pakiranju uz pomoć pametnog telefona.
Iste su informacije dostupne i na sljedećoj internetskoj adresi: www.reagila.com

„Umetnuti QR kod“ + www.reagila.com

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.