

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Reagila 1,5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 1,5 mg-le kariprasiinile.

Reagila 3 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 3 mg-le kariprasiinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 0,0003 mg alluurpunast AC (E129).

Reagila 4,5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 4,5 mg-le kariprasiinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 0,0008 mg alluurpunast AC (E129).

Reagila 6 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 6 mg-le kariprasiinile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 0,0096 mg alluurpunast AC (E129).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Reagila 1,5 mg kõvakapslid

Valge läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 1.5". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbriseguga.

Reagila 3 mg kõvakapslid

Rohelise läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 3". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbrisekuga.

Reagila 4,5 mg kõvakapslid

Rohelise läbipaistmatu kapslikaane ja roheline läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 4.5". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbrisekuga.

Reagila 6 mg kõvakapslid

Lilla läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '3' (ligikaudu 15,9 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 6". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbrisekuga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reagila on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav kariprasiini algannus on 1,5 mg üks kord ööpäevas. Seejärel võib annust vajadusel aeglaselt suurendada 1,5 mg-ste intervallidega maksimaalse annuseni 6 mg ööpäevas. Vastavalt raviarsti kliinilisele hinnangule tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust. Kariprasiini ja selle aktiivsete metaboliitide pika poolväärtusaja tõttu ei kajastu annuse muutused plasmas mitme nädala jooksul. Pärast kariprasiinravi alustamist ja pärast igat annuse muutmist, tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete ja ravivastuse suhtes mitme nädala jooksul (vt lõik 5.2).

Üleminek teiselt antipsühhootikumilt kariprasiinile

Üleminekul teiselt antipsühhootikumilt kariprasiinile tuleb kaaluda järk-järgulist "risti-tiitrimist" mis tähendab, et eelmise ravimi järk-järgulise lõpetamise ajal alustatakse kariprasiin-ravi.

Üleminek kariprasiinilt teisele antipsühhootikumile

Üleminekul kariprasiinilt teisele antipsühhootikumile, ei ole järk-järguline "risti-tiitrimine" vajalik; ravi uue antipsühhootikumiga tuleb alustada selle madalaima annusega ning samal ajal ravi kariprasiiniga katkestada. Arvesse tuleb võtta, et kariprasiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas väheneb esimesel nädalal ~50% (vt lõik 5.2).

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens (CrCl) \geq 30 ml/min ja $<$ 89 ml/min) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel (CrCl $<$ 30 ml/min) ei ole kariprasiini ohutust ja efektiivsust hinnatud. Kariprasiini kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor vahemikus 5...9) ei ole annuse kohandamine vajalik. Kariprasiini ohutust ja efektiivsust ei ole raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor vahemikus 10...15) hinnatud. Kariprasiini kasutamine raske

maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Eakad

Saadaolevad andmed eakatel ≥ 65 -aastastel kariprasiinravi saavatel patsientidel on puudulikud hindamiseks, kas nende ravivastus erineb võrreldes noorte patsientidega (vt lõik 5.2). Annuse määramisel eakatele tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Kariprasiini ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Reagila on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja tuleb manustada üks kord ööpäevas iga päev samal ajal koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Samaaegne tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite manustamine (vt lõik 4.5).
- Samaaegne tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijate manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiidimõtted- ja käitumine

Võimalik suitsidaalsus (suitsidaalsed mõtted, suitsiidikatse ja täideviidud suitsiid) võib kaasneda psühhootiliste haigustega ja üldiselt teatatakse sellest kohe pärast ravi alustamist või antipsühhootilise ravi vahetamisel. Antipsühhootilise ravi korral on vajalik kõrge riskiga patsientide pidev jälgimine.

Akatiisia, rahutus

Akatiisia ja rahutus on antipsühhootikumide sageli esinev kõrvaltoime. Akatiisia on liikumishäire, mida iseloomustab sisemise rahutuse tunne ja sundvajadus olla pidevalt liikumises, nt kiikumine istumise või seismise ajal, marssimist imiteeriv jalgade liigutamine kohapeal ja jalgade pidev ristamine istumise ajal. Kariprasiin põhjustab akatiisiat ja rahutust, mistõttu tuleb seda kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on soodumus või juba esinevad akatiisia sümptomid. Akatiisia tekib ravi alguses. Seetõttu on ravi esimese faasis vajalik pidev jälgimine. Ennetamine hõlmab aeglast ülestiitrimist; ravimeetmeteks on vähene kariprasiini tagasitiitrimine või ekstrapüramidaalsete sümptomite ravi. Annust võib kohandada vastavalt individuaalsele ravivastusele ja taluvusele (vt lõik 4.8).

Tardiivdüskineesia

Tardiivdüskineesia on sündroom, millega kaasnevad potentsiaalselt pöördumatud rütmilised soovimatud liigutused, valdavalt keelel ja/või näol ning mis võivad areneda antipsühhootikumidega ravi saavatel patsientidel. Tardiivdüskineesia nähtude ja sümptomite ilmnemisel kariprasiin-ravi ajal, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Parkinson'i tõbi

Antipsühhootilised ravimid võivad Parkinsoni tõvega patsientidel põhjustada olemasoleva haiguse süvenemist ning halvendada Parkinsoni tõve sümptomeid. Seega peavad arstid Parkinsoni tõvega patsientidele kariprasiini määramisel kaaluma riski ja kasu suhet.

Silmasümptomid/katarakt

Kariprasiini mittekliiniliste uuringute käigus täheldati läätse läbipaistmatuse/ katarakti teket koertel (vt

lõigud 4.8 ja 5.3). Siiski pole inimuuringute käigus täheldatud läätse muutuste/ katarakti ja kariprasiini kasutamise vahelist põhjuslikku seost tõestatud. Sellegipoolest tuleb patsientidel, kellel tekivad potentsiaalselt kataraktile viitavad sümptomid, soovitada oftalmoloogilist läbivaatust ja hinnata ümber ravi jätkamise vajadus.

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisega seoses on teatatud potentsiaalselt eluohtlike sümptomite kompleksi, maliigse neuroleptilise sündroomi, tekkest. MNS-i kliinilisteks nähtudeks on palavik, lihasrigiidsus, kreatiniinfosfokinaasi sisalduse tõus, vaimse seisundi muutused ja autonoomse regulatsiooni ebastabiilsus (ebaregulaarne pulss või vererõhk, tahhükardia, diafoores ja südamearütmia). Samuti võivad sümptomiteks olla müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad MNS-ile viitavad nähud ja sümptomid või tekib seletamatu põhjusega kõrge palavik ilma täiendavate MNS-i kliiniliste nähtudeta, tuleb kariprasiini kasutamine otsekohe katkestada.

Krambihood

Patsientidel, kellel on anamneesis esinenud krambihoogusid või seisundeid, mis võivad alandada krambiläve, tuleb kariprasiini kasutada ettevaatusega.

Eakad dementsed patsiendid

Kariprasiini ei ole eakatel dementsel patsientidel uuritud ning seda ei soovitata kasutada eakatel dementsel patsientidel suurenenud üldise suremuse riski tõttu.

Tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete risk

Randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilises uuringus täheldati atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel dementsel patsientidel ligikaudu 3-kordset tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeriski suurenemist. Riski suurenemise mehhanism on teadmata. Riski suurenemist ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või patsiendi populatsioonide puhul. Insuldi riskifaktoritega patsientidel tuleb kariprasiini kasutada ettevaatusega.

Kardiovaskulaarsed häired

Muutused vererõhus

Kariprasiin võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni ning samuti hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel, kellel on soodumus vererõhu muutuste tekkeks, tuleb kariprasiini kasutada ettevaatusega. Vererõhku tuleb jälgida.

EKG muutused

Antipsühhootikumide saavatel patsientidel võib areneda QT- intervalli pikenemine. QT- pikenemise hindamiseks teostatud kliinilises uuringus ei täheldatud kariprasiini kasutamisel QT-intervalli pikenemist võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Kliiniliste uuringute käigus on kariprasiini kasutamisega seoses teatatud vaid mõnest üksikust, mitte-tõsisest QT-intervalli pikenemisest (vt lõik 4.8). Seega tuleb kariprasiini kasutada ettevaatusega teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel, patsientidel, kelle perekonna anamneesis esineb QT-intervalli pikenemist ning patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist (vt lõik 5.1).

Venoosne trombemboolia (VTE)

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest. Antipsühhootikumide saavatel patsientidel ilmnevad sageli omandatud riskifaktorid VTE tekkeks, mistõttu tuleb enne ravi ja ravi ajal kariprasiiniga tuvastada kõik võimalikud VTE riskifaktorid ning võtta kasutusele ennetavad meetmed.

Hüperglükeemia ja diabeet

Kinnitatud suhkurtõve diagnoosiga patsientidel või patsientidel, kellel esinevad suhkurtõve riskifaktorid (nt rasvumus, suhkurtõbi perekonna anamneesis), kes alustavad ravi atüüpliste antipsühhootikumidega, tuleb jälgida glükoosi taset plasmas. Kliiniliste uuringute käigus on teatatud kariprasiin-ravi käigus glükoosiga seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 5.1).

Viljastumisvõimelised naised

Viljastumisvõimelises eas olevad naised peavad kariprasiini võtmise ajal ja vähemalt 10 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Naised, kes kasutavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptive peavad kasutama lisaks alternatiivset barjäärimeetodit.

Kehakaalu muutus

Kariprasiini kasutamisel on täheldatud märkimisväärset kehakaalu tõusu. Patsiendi peavad jälgima oma kehakaalu regulaarselt (vt lõik 4.8).

Abiained

Reagila 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kõvakapslid sisaldavad alluurpunast AC (E 129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite potentsiaalsed toimed kariprasiinile

Kariprasiini ja selle peamiste aktiivsete metaboliitide, desmetüülkariprasiini (DCAR) ja didesmetüülkariprasiini (DDCAR) metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja vähesel määral ka CYP2D6 vahendusel.

CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasool, mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, põhjustas lühiajalisel samaaegsel manustamisel (4 päeva) kariprasiini (kariprasiini ja selle aktiivsete metaboliitide summa) kontsentratsiooni 2-kordse suurenemise plasmas, võttes arvesse nii seondumata kui ka seondumata ja seotud osa. Kariprasiini aktiivsete osade pika poolväärtusaja tõttu on tõenäoline, et pikemaajalisel koosmanustamisel suureneb kariprasiini kontsentratsioon plasmas veelgi. Seetõttu on kariprasiini manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt botsepreviir, klaritromütsiin, kobitsistaat, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, verapamiil) vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Manustamist koos greipfruudi mahlaga tuleb vältida.

CYP3A4 indutseerijad

Kariprasiini manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib põhjustada kariprasiini imendumise märkimisväärset vähenemist, mistõttu kariprasiini manustamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP2D6 inhibiitorid

CYP2D6 vahendatud tee mängib kariprasiini metabolismis vähest rolli, peamiselt toimub see CYP3A4 vahendusel (vt lõik 5.2). Seega puudub CYP2D6 inhibiitoritel tõenäoliselt kliiniliselt oluline toime kariprasiini metabolismile.

Kariprasiini võimalik toime teistele ravimitele

P-glükoproteiini (P-gp) substraadid

In vitro on kariprasiin teoreetilisel maksimaalsel soolekontsentratsioonil P-gp inhibiitor. Selle toime kliinilised tagajärjed ei ole täielikult selged, kuid kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatide, nagu dabigatran ja digoksiin, manustamine võib vajada täiendavat jälgimist ja annuse kohandamist.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Ei ole teada, kas kariprasiin võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide toimet, mistõttu naised, kes kasutavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive peavad lisaks kasutama alternatiivset barjäärimeetodit.

Farmakodünaamilised koostoimed

Võttes arvesse kariprasiini esmaseid toimeid kesknärvisüsteemile, tuleb Reagila't kasutada ettevaatusega kombinatsioonis teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega ja alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada, et nad Reagila ravi ajal ei rasestu. Viljastumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 10 nädala jooksul pärast Reagila viimast annust kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas kariprasiin võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide toimet, mistõttu naised, kes kasutavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid kontratseptiive peavad lisaks kasutama alternatiivset barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Kariprasiini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmed piiratud või puuduvad. Loomuuringud on näidanud reproduktiivtoksilisust, sealhulgas väärenguid rottidel (vt lõik 5.3).

Reagila kasutamine ei ole soovitatav raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni. Pärast kariprasiin- ravi lõpetamist, tuleb toimeaine aktiivsete osade aeglase eritumise tõttu kontratseptsiooni kasutada vähemalt kuni 10 nädala jooksul.

Vastsündinutel, kes puutuvad raseduse kolmandal trimestril kokku antipsühhootikumidega (sh kariprasiiniga), esineb sündimise järgselt risk erineva raskuse ja kestvusega kõrvaltoimete tekkeks, milleks võivad sh olla ekstrapüramidaalsed sümptomid ja/või ärajätunähud. Teatatud on agiteerituse, hüpertoonia, treemori, uimasuse, hingamispuudulikkuse või toitumishäirete juhtudest. Nende komplikatsioonide raskusaste võib varieeruda; mõnedel juhtudel on sümptomid taandunud iseenesest, mõnedel juhtudel on vastsündinud vajanud ravi intensiivravi osakonnas ja pikaajalist haiglaravi. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas kariprasiin või selle peamised metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Kariprasiin ja selle metaboliidid eritusid rottidel imetamise ajal rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal kariprasiiniga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Kariprasiini toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Rottidega teostatud uuringutes täheldati emasloomadel fertiilsuse ja eostamisvõime näitajate vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kariprasiin omab vähest või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei käsitleks ohtlikke masinaid, sealhulgas mootorsõidukeid enne, kui

nad on kindlad, et Reagila-ravi ei põhjusta neil kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kariprasiini kasutamisel annusevahemikus 1,5...6 mg olid akatiisia (19%) ja parkinsonism (17,5%). Enamus kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad.

Kõrvaltoimete loetelu

Kariprasiini skisofreenia uuringute ühendanalüüsil põhinevad kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja eelistermini alusel.

Kõrvaltoimed on reastatud sageduse alusel, alustades kõige sagedamini esinevast kõrvaltoimest, järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg- ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas kõrvaltoimete rühmas, on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Skisofreeniga patsientidel ilmnenu kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)	Sagedus teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia Eosinofilia	Neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			Kilpnääret stimuleeriva hormooni langus veres	Hüpotüroidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu tõus Kehakaalu langus Söögiisu suurenemine Düslipideemia	Naatriumisalduse häired veres Glükoositaseme suurenemine veres Suhkurtõbi		
Psühhiaatrilised häired		Unehäired Ärevus	Suitsidaalne käitumine Delirium Depressioon Libiido langus Libiido suurenemine Erektsioonihäired		
Närvisüsteemi häired	Akatiisia ² Parkinsonism ³	Sedatsioon Pearinglus Düstoonia ⁴ Muud ekstrapüramidaalsed	Letargia Düsesteesia Düskineesia ⁶ Tardiivdüskineesia	Krambihood/ krambid Amneesia Afaasia	Maliigne neuroleptiline sündroom

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Sagedus teadmata
		häired ja liikumishäired ⁵			
Silma kahjustused		Hägune nägemine	Silmaärritus Silma siserõhu suurenemine Kohanemis- häired Nägemis- teravuse langus	Fotofoobia Katarakt	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo		
Südame häired		Tahhüarütmia	Südamejuhte- häired Bradüarütmia QT- pikenemine EKG-l T- saki häire EKG-l		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Luksumine		
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhukinnisus Oksendamine	Gastroöso- fageaalne reflukshaigus	Düsfaagia	
Maksa ja sapiteede häired		Maksa- ensüümide aktiivsuse suurenemine	Bilirubiini- taseme tõus veres		Toksiline hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sügelus Lööve		
Lihaskoe ja sidekoehäired		Kreatiiniin- fosfokinaasi taseme suurenemine veres		Rabdo- müolüüs	
Neerude ja kusetee häired			Düsuuria Pollakisuuria		
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					Ravimi äräjätu- sündroom vastündinutel (vt lõik 4.6)
Üldised häired ja manustamis-		Väsimus	Janu		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Sagedus teadmata
koha reaktsioonid					

¹Unehäired: unetus, ebavalised unenäod/õudusunenäod, tsirkadiaanse rütmi häired, düssomnia, liigunisus, uinumishäired, öine unetus, õudusunenäod, unehäired, unesrändamine, varane ärkamine

²Akatiisia: akatiisia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, rahutus

³Parkinsonism: akineesia, bradükineesia, bradüfreenia, hammasrattatüüpi rigiidsus, ekstrapüramidaalsed häired, tasakaaluhäired, hüpokineesia, liigete jäikus, treemor, maskilaadne nägu, lihasrigiidsus, lihas-skeleti jäikus, kaelajäikus, parkinsonism

⁴Düstoonia: blefarospasm, düstoonia, lihaste jäikus, oromandibulaane düstoonia, kõverkaelsus, lõuakrampsulugus

⁵Muud ekstrapüramidaalsed haigused ja liikumishäired: tasakaaluhäired, hammaste krigistamine, liigne süljevoolus, düsatria, tasakaaluhäired, kulmudevahemiku (*glabella*) refleksi häired, hüporefleksia, liikumishäired, rahutute jalgade sündroom, sülje hüpersekretsioon, keele liigutamise häired

⁶Düskineesia: koreoatetoos, düskineesia, grimassid, okulogüüriline kriis, keele väljaulatamine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Läätse läbipaistmatus/ katarakt

Katarakti teket täheldati kariprasiini mittekliiniliste uuringute käigus (vt lõik 5.3). Seega kliiniliste uuringute käigus jälgiti pilulambi uuringuga hoolikalt katarakti teket ning olemasoleva kataraktiga patsiendid välistati. Kariprasiiniga läbiviidud skisofreenia kliinilise uuringu programmi käigus teatati mõnest katarakti juhust, mida iseloomustas vähene läätse läbipaistmatus ilma nägemiskahjustuseta (13/3192; 0,4%). Mõnedel nendest patsientidest esinesid kaasuvad faktorid. Kõige sagedamini teatatud okulaarseks kõrvaltoimeks oli hägune nägemine (platseebo: 1/683; 0,1%, kariprasiin: 22/2048; 1,1%).

Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)

Lühiajaliste uuringute käigus täheldati EPS-i esinemist 27%-l, 11,5%-l, 30,7%-l ja 15,1%-l vastavalt kariprasiini, platseebot, risperidooni ja aripiprasooli saavatest patsientidest. Akatiisia tekkest teatati 13,6%-l, 5,1%-l, 9,3%-l ja 9,9%-l vastavalt kariprasiini, platseebot, risperidooni ja aripiprasooli saavatest patsientidest. Kariprasiini, platseebot, risperidooni ja aripiprasooli saavatest patsientidest koges parkinsonismi vastavalt 13,6%, 5,7%, 22,1% ja 5,3% patsientidest. Düstoonia teket täheldati vastavalt 1,8%-l, 0,2%-l, 3,6%-l ja 0,7%-l kariprasiini, platseebot, risperidooni ja aripiprasooli saavatest patsientidest.

Pikaajalise säilitusravi efektiivsuse uuringu platseebokontrolliga osas esines EPS-i 13,7%-l kariprasiinirühma patsientidel võrreldes 3,0%-ga platseeborühmas. Akatiisiast teatati 3,9%-l kariprasiini saavatest patsientidest, võrreldes 2,0%-ga platseeborühmas. Parkinsonismi esines kariprasiini ja platseeborühmas vastavalt 7,8%-l ja 1,0%-l patsientidest.

Negatiivsete sümptomite uuringus teatati EPS-ist 14,3%-l kariprasiinirühma patsientidel ja 11,7%-l risperidooni saavatel patsientidel. Akatiisiast teatati 10%-l kariprasiini saavatest patsientidest, võrreldes 5,2%-ga risperidoonirühmas. Parkinsonismi esines kariprasiini ja risperidoonirühmas vastavalt 5,2%-l ja 7,4%-l patsientidest. Enamus EPS-i juhtudest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega ning need allusid ravile tavapäraste EPS-i vastaste ravimitega. Ravi katkestamise määra EPS-iga seotud kõrvaltoimete tõttu oli madal.

Venoosne trombemboolia (VTE)

Antipsühhootikumide kasutamise seoses on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest, sealhulgas kopsuembooliast ja süvaveenitromboosist- sagedus teadmata.

Transaminaaside aktiivsuse tõus

Antipsühhootilise ravi käigus täheldatakse sageli maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse tõusu. Kariprasiini kliiniliste uuringute käigus esines kõrvaltoimena ALAT'i ja ASAT'i aktiivsuse tõus 2,2%-l kariprasiini, 1,6%-l risperidooni ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidest. Ühelgi kariprasiin-ravi saanud patsiendil ei esinenud maksakahjustust.

Kehakaalu muutused

Lühiajaliste uuringute käigus esines kariprasiinirühmas vähene kehakaalu suurenemine võrreldes platseeborühmaga, mis oli vastavalt 1 kg ja 0,3 kg. Pikaajalise säilitusravi efektiivsuse uuringus puudus kliiniliselt oluline erinevus kehakaalu algväärtuse vahel võrreldes ravi lõpuga (1,1 kg kariprasiini puhul ja 0,9 kg platseebo korral). Uuringu avatud faasis tekkis 20-nädalase kariprasiinravi käigus 9%-l patsientidest tõenäoliselt kliiniliselt oluline kehakaalu tõus (defineeritud tõus $\geq 7\%$), samal ajal topeltpimedas faasis esines tõenäoliselt kliiniliselt oluline kehakaalu tõus 9,8%-l kariprasiinravi jätkanud patsientidel võrreldes 7,1% patsientidega, kes viidi pärast 20-nädalast kariprasiinravi üle platseebole. Negatiivsete sümptomite uuringus, oli keskmine muutus kehakaalus -0,3% kariprasiinirühmas ja +0,6 kg risperidoonirühmas ning kliiniliselt olulist kehakaalu tõusu esines 6%-l kariprasiinirühma patsientidel võrreldes 7,4%-ga risperidoonirühmas.

QT- pikenemine

Kliinilises uuringus, mis teostati QT-pikenemise hindamiseks, ei täheldatud kariprasiini kasutamisel QT-intervalli pikendamist võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Teiste kliiniliste uuringute käigus on kariprasiini kasutamisel teatatud vaid mõnest, mitte-tõsisest QT-intervalli pikendamise juhusist. Pikaajalise avatud raviperioodi käigus, oli 3 patsiendil (0,4%) QTcB > 500 msek, kellest ühel oli QTcF ka > 500 msek. QTcB rohkem kui 60 msek suurenemist võrreldes algväärtusega täheldati 7-l patsiendil (1%) ja QTcF-i suurenemist 2-l patsiendil (0,3%). Pikaajalises säilitusravi efektiivsuse uuringus, täheldati avatud faasis QTcB rohkem kui 60 msek suurenemist võrreldes algväärtusega 12-l patsiendil (1,6%) a QTcF-i suurenemist 4-l patsiendil (0,5%). Topeltpimedas raviperioodi käigus, täheldati QTcB rohkem kui 60 msek suurenemist 3-l kariprasiinravi saaval patsiendil (3,1%) ja 2-l platseebot saaval patsiendil (2%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Juhuslikust ägedast üleannusest teatati ühel patsiendil (48 mg/ööpäevas). Patsiendil tekkis ortostaas ja sedatsioon. Patsient paranes täielikult samal päeval.

Üleannustamise ravi

Üleannustamise ravis tuleb rakendada toetavaid meetmeid sealhulgas hoida hingamisteed avatuna, tagada hapnikuga varustus, ventilatsioon ja sümptomaatiline ravi. Kohe tuleb alustada kardiovaskulaarset jälgimist, sealhulgas pidevat elektrokardiograafilist jälgimist, et avastada võimalikke arütmiaid. Raskete ekstrapüramidaalsete sümptomite korral, tuleb manustada antikolinergilist ravimit. Kuna kariprasiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole hemodialüüsist üleannustamise korral tõenäoliselt kasu. Pidev meditsiiniline jälgimine on vajalik kuni patsiendi täieliku taastumiseni. Kariprasiinil puudub spetsiifiline antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholetikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX15

Toimemehhanism

Kariprasiini toimemehhanism ei ole täielikult teada. Siiski võib kariprasiini ravitoimet vahendada kombineeritud osaline agonistlik toime dopamiini D₃- ja D₂-retseptoritele (K_i väärtused vastavalt

0,085...0,3 nM ja 0,49...0,71 nM) ning serotoniini 5-HT_{1A}-retseptoritele (K_i väärtused 1,4...2,6 nM) ja antagonistlik toime serotoniini 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}- ja histamiini H₁-retseptoritele (K_i väärtused vastavalt 0,58...1,1 nM, 18,8 nM ja 23,3 nM). Kariprasiini afiinsus serotoniini 5-HT_{2C}- ja adrenergiliste alfa-1-retseptorite (K_i väärtused vastavalt 134 nM ja 155 nM) suhtes on madal. Kariprasiin ei oma hinnatavat afiinsust kolinergiliste muskariinireseptorite suhtes (IC₅₀ > 1000 nM). Kahel peamisel aktiivsel metaboliidil desmetüülkariprasiinil ja didesmetüülkariprasiinil on samasugused *in vitro* retseptorseonduvuse ja funktsionaalse aktiivsuse profiilid nagu esialgsel ravimil.

Farmakodünaamilised toimed

In vivo mittekliinilised uuringud näitasid, et kariprasiin hõivab farmakoloogiliselt toimivate annuste korral D₃- ja D₂-retseptoreid sarnasel määral. Skisofreeniapatsientidel hõivas kariprasiin raviannuse piires 15 päeva jooksul annuse suurusest olenevalt peaaegu dopamiini D₃- ja D₂-retseptorid (hõivates eelistatult suurema D₃ ekspressiooniga piirkondi).

Skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel hinnati kariprasiini toimeid QT-intervallile. Ravi alguses ja tasakaaluseisundis hinnati elektrokardiograafiliselt 129 patsienti kahekümne tunni jooksul Holter-monitooringu abil. Pärast supratherapeutiliste annuste (9 mg/ööpäevas või 18 mg/ööpäevas) manustamist ei tuvastatud QT-intervalli pikenemisi. Ühelgi kariprasiinravi saanud patsiendil ei esinenud QTc tõuse ≥ 60 ms, võrreldes algväärtusega, samuti ei esinenud uuringus ühelgi patsiendil QTc > 500 ms.

Kliiniline efektiivsus

Lühiajalise kasutamise efektiivsus

Kariprasiini efektiivsust ägeda skisofreenia ravis uuriti kolmes mitmekeskuselises, rahvusvahelises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus, millesse oli kaasatud vastavalt 1754 patsienti vanuses 18...60 eluaastat. Kõikides ägeda skisofreenia uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks muutus algväärtusest 6- nädalani positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) üldskooris ja teiseseks tulemusnäitajaks muutus algväärtusest 6- nädalani kliinilise üldmulje raskusastme (*Clinical Global Impressions-Severity*, CGI-S) skooris. Rahvusvahelises platseebokontrolliga uuringus, milles kasutati testi tundlikkuse jaoks kariprasiini 1,5 mg, 3,0 mg ja 4,5 mg ning risperidooni 4,0 mg fikseeritud annuseid, näitasid nii kariprasiini annused kui ka aktiivne kontroll statistiliselt kliiniliselt olulist paranemist nii esmases kui teiseses tulemusnäitajas võrreldes platseeboga. Kolmandas rahvusvahelises platseebokontrolliga uuringus, milles kasutati testi tundlikkuse jaoks kariprasiini 3,0 mg ja 6,0 mg ning risperidooni 10,0 mg fikseeritud annuseid, näitasid nii kariprasiini annused kui ka aktiivne kontroll statistiliselt kliiniliselt olulist paranemist nii esmases kui teiseses tulemusnäitajas võrreldes platseeboga. Rahvusvahelises platseebokontrolliga uuringus, milles kasutati kariprasiini 3,0 mg...6,0 mg ja 6,0 mg...9,0 mg fikseeritud/paindlikke annuseid, näitasid mõlemad annuse rühmad statistiliselt kliiniliselt olulist paranemist nii esmases kui teiseses tulemusnäitajas võrreldes platseeboga. Esmase tulemusnäitajate tulemused on kokku võetud allpool tabelis 1. Teised tulemusnäitajad ja täiendavad tulemusnäitajad toetasid esmaseid tulemusnäitajaid.

Tabel 1. Muutus algväärtusest kuni 6. nädalani PANSS üldskooris skisofreenia ägeda süvenemise uuringus—ITT-populatsioon

	<i>Algväärtus Keskmine ± SD</i>	<i>Muutus LS keskmine (SE)</i>	<i>Ravierinevus versus platseebo (95% CI)</i>	<i>P-väärtus</i>
PANSS üldskoor (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Platseebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprasiin 1,5 mg/ööpäevas	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprasiin 3 mg/	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013

ööpäevas				
Kariprasiin 4,5 mg/ ööpäevas	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidoon 4 mg/ ööpäevas	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Platseebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprasiin 3 mg/ ööpäevas	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprasiin 6 mg/ ööpäevas	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprasool 10 mg/ ööpäevas	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Platseebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprasiin 3 kuni 6 mg/ ööpäevas	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprasiin 6 kuni 9 mg/ ööpäevas	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = usaldusintervall; ITT = ravikavatsusega; LS keskmine = keskmine leitud vähimruutude meetodil; PANSS = positiivne ja negatiivne sündroomi skaala

*võrreldes platseeboga

Pikaajalise kasutamise efektiivsus

Kariprasiini antipsühhootilise toime säilimise efektiivsust uuriti randomiseeritud, ravimi ärajätku pikaajalises kliinilises uuringus. Kokku said 751 ägeda skisofreenia sümptomitega patsienti kariprasiini annustes 3...9 mg/ööpäevas 20 nädala jooksul, kellest 337 said kariprasiini annusevahemikus 3 või 6 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Seejärel randomiseeriti stabiliseeritud patsiendid topeltpimedal meetodil kas saama fikseeritud annuses 3 või 6 mg kariprasiini (n=51) või platseebot (n=51) kuni 72 nädala vältel. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg retsidiivini. Uuringu lõpuks esines 49%-l platseebot ja 21,6%-l kariprasiinravi saanud patsientidest skisofreenia sümptomite retsidiiv. Seega retsidiivini kulunud aeg (92 vs 326 päeva 25-nda protsentiili põhjal) oli kariprasiini rühmas märkimisväärselt pikem kui platseebo rühmas (p=0,009).

Efektiivsus prevaleerivalt negatiivse sümptomaatikaga skisofreenia korral

Kariprasiini efektiivsust prevaleerivalt negatiivse sümptomaatikaga skisofreenia ravis uuriti 26-nädalases, mitmekeskuselises, topeltpimedas, aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus. Kariprasiini (annusevahemik 3...6 mg, sihtannus 4,5 mg) uuriti võrreldes risperidooniga (annusevahemik 3...6 mg, sihtannus 4 mg) püsiva, prevaleerivalt negatiivse sümptomaatikaga skisofreenia patsientidel (n=461). 86% patsientidest olid nooremad kui 55-aastased ning neist 54% olid mehed.

Püsivaid, valdavalt negatiivseid sümptomeid defineeriti kui sümptomeid, mis kestsid vähemalt 6 kuud, sealjuures oli negatiivsete sümptomite esinemine suurem ja positiivsete sümptomite esinemine väiksem [(PANSS negatiivsete sümptomite faktori skoor oli ≥ 24 , sealjuures 2 faktorit 3-st PANSS skoorist olid ≥ 4 (N1: emotsionaalne lamenumine, N4: tahteaktiivsuse langus ja N6: kõnevaegus)) ja PANSS positiivsete sümptomite faktori skoor oli ≤ 19]. Sekundaarsete negatiivsete sümptomitega (nt mõõdukad või rasked depressiooni sümptomid) patsiendid ja kliiniliselt olulise parkinsonismiga (ekstrapüramidaalsümptom/EPS) patsiendid jäeti välja.

Nii kariprasiini kui risperidooniga ravitud patsientide rühmades on täheldatud statistiliselt olulist paranemist algväärtusest esmase efektiivsuse parameetri kui ka PANSS negatiivsete sümptomite skooris (PANSS-FSNS) (p< 0,001). Siiski alates 14-ndast nädalast ja sealt edasi täheldati statistiliselt olulist erinevust (p=0,002) kariprasiini kasuks risperidooni suhtes (tabel 2).

Nii kariprasiini kui risperidooniga ravitud patsientide rühmades on täheldatud statistiliselt olulist paranemist algväärtusest teise efektiivsuse parameetri, personaalse ja sotsiaalse toimetuleku (*Personal and Social Performance, PSP*) üldskooris ($p < 0,001$). Siiski alates 10-ndast nädalast ja sealt edasi täheldati statistiliselt olulist erinevust ($p < 0,001$) kariprasiini kasuks risperidooni suhtes (tabel 2). Erinevused kliinilise globaalse raskustaju ($p = 0,005$) ja paranemise ($p < 0,001$) (*Clinical Global Impression Severity and Improvement*) skaalal, samuti PANSS-FSNS vastusmäärad (PANSS FSNS $\geq 30\%$ paranemine 26. nädalal; $p = 0,003$), toetasid esmaste ja teiseste efektiivsusparameetrite tulemusi.

Tabel 2 Uuringu RGH-188-005 tulemuste kokkuvõte

Effektiivsuse parameeter	Kariprasiin LS-keskmine	Risperidoon LS-keskmine	Hinnanguline ravi erinevus	95% CI	p-väärtus
PANSS-FSNS algväärtus	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS 26. nädalal	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS CfB kuni 26. nädalani	-8,9	-7,4	-1,5	-2,5; -0,5	0,002
Kogu PSP algväärtus	48,8	48,2	-	-	-
Kogu PSP 26. nädalal	64,0	59,7	-	-	-
Kogu PSP CfB kuni 26. nädalani	14,3	9,7	4,6	2,2,7; 6,6	<0.001

CfB= muutus algtasemest (*change from baseline*)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada karprasiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kariprasiinil on kaks farmakoloogiliselt aktiivset metaboliiti, mille toime sarnaneb kariprasiinile: desmetüülkariprasiin (DCAR) ja didesmetüülkariprasiin (DDCAR). Kogu kariprasiini (kariprasiini+ DCAR ja DDCAR summa) kontsentratsioon läheneb ~1 nädal pärast igapäevast manustamist 50%-le tasakaalukontsentratsioonist, samas kui 3 nädalaga saavutatakse 90% tasakaalukontsentratsioonist. Tasakaaluseisundis on DDCAR kontsentratsioon ligikaudu 2...3 korda kõrgem kui kariprasiinil ja DCAR kontsentratsioon ligikaudu 30% kariprasiini omast.

Imendumine

Kariprasiini absoluutne biosaadavus ei ole teada. Kariprasiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Pärast korduvat manustamist saavad kariprasiini ja peamiste aktiivsete metaboliitide maksimaalsed plasmakontsentratsioonid tavaliselt ligikaudu 3...8 tundi pärast manustamist. Kariprasiini ühekordse 1,5 mg annuse manustamine koos rasvarohke toiduga (900...1000 kcal) ei mõjutanud oluliselt kariprasiini C_{max} ega AUC-d (söömisjärgselt manustatuna suurenes $AUC_{0-\infty}$ 12% võrra ja vähenes C_{max} < 5% võrra, võrreldes tühja maku manustamisega). Toidu toime oli minimaalne ka metaboliitide DCAR ja DDCAR kontsentratsioonidele. Kariprasiini võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Põhinedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, olid kariprasiini, DCAR ja DDCAR jaotusruumalad (V/F) vastavalt 916 l, 475 l ja 1568 l, mis näitab kariprasiini ja tema peamiste aktiivsete metaboliitide ulatuslikku jaotumist. Kariprasiin ja tema peamised aktiivsed metaboliidid seonduvad suurel määral (96 kuni 97% CAR'i puhul, 94% kuni 97% DCAR'i puhul ja 92% kuni 97% DDCAR'i puhul) plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Kariprasiini metabolismism hõlmab demetüülimist (DCAR ja DDCAR), hüdroksüülimist (hüdroksükariprasiin, HCAR) ning demetüülimise ja hüdroksüülimise kombinatsiooni (hüdroksüdesmetüülkariprasiin/HDCAR ja hüdroksüdesmetüülkariprasiin/HDDCAR). Metaboliidid HCAR, HDCAR ja HDDCAR biotransformeeritakse seejärel nende vastavateks sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatideks. Metaboliit desdiklorofenüülpiiperasiinkariprasiin (DDCPPCAR) hape toodetakse kariprasiini dealküülimise ja järgneva oksüdeerimise teel. Kariprasiin metaboliseerub CYP3A4 ja vähemal määral CYP2D6 abil DCAR-iks ja HCAR-iks. DCAR metaboliseeritakse edasi CYP3A4 ja vähemal määral CYP2D6 vahendusel DDCAR-iks ja HDCAR-iks. DDCAR metaboliseeritakse CYP3A4 poolt edasi HDDCAR-iks.

Kariprasiin ja tema peamised aktiivsed metaboliidid ei ole P-glükoproteiini (P-gp), orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide 1B1 ja 1B3 (OATP1B1 ja OATP1B3) ega rinnavähi resistentsusproteiini (BCRP) substraadid, mis näitab, et kariprasiini ja P-gp, OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP inhibiitorite vaheline koostoime on ebatõenäoline.

Eritumine

Kariprasiin ja tema peamised aktiivsed metaboliidid elimineeruvad põhiliselt maksametabolismi kaudu. Pärast kariprasiini manustamist annuses 12,5 mg/ööpäevas skisofreenia patsientidele eritus 20,8% annusest uriiniga esialgsel kujul ja metaboliitidena. Kariprasiin eritub muutumatul kujul 1,2% annusest uriiniga ja 3,7% annusest väljaheitega.

Keskmist lõplikku poolväärtusaega (kariprasiinil ja DCAR-il 1...3 päeva ning DDCAR-il 13...19 päeva) ei saa ennustada tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks vajaliku aja ega ravi lõpetamise järgse plasmakontsentratsiooni languse põhjal. Kariprasiinravi läbiviimisel on efektiivne poolväärtusaeg olulisem kui lõplik poolväärtusaeg. Efektiivne (funktsionaalne) poolväärtusaeg on esialgse kariprasiini ja DCAR-i puhul ~2 päeva, DDCAR-i puhul 8 päeva ja kogu kariprasiini puhul ~1 nädal. Pärast annustamise lõpetamist või katkestamist langeb kogu kariprasiini plasmakontsentratsioon järk-järgult. ~1 nädala jooksul langeb kogu kariprasiini plasmakontsentratsioon 50% võrra ning ~3 nädala jooksul rohkem kui 90% võrra.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast korduvat manustamist tõuseb kariprasiini ja tema kahe aktiivse metaboliidi desmetüülkariprasiini (DCAR) ja didesmetüülkariprasiini (DDCAR) plasmakontsentratsioon raviannuse vahemikus 1,5...6 mg annusega proportsionaalselt.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Skisofreenia kariprasiinravi kliinilise programmi nimistusse kantud erinevate neerufunktsiooni tasemetega, sh normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens (CrCl) ≥ 90 ml/min), kerge neerukahjustusega (CrCl 60...89 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega (CrCl 30...59 ml/min) patsientide andmeid kasutades teostati populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine. Olulist seost kariprasiini plasmakliirensi ja kreatiniini kliirensi vahel ei leitud.

Raske neerukahjustusega (CrCl < 30 ml/min) patsientidel ei ole kariprasiini hinnatud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Erinevate astmete maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidega viidi läbi 2-osaline uuring (kariprasiini ühekordne annus 1 mg [A osa] ja kariprasiini ööpäevane annus 0,5 mg 14 päeva jooksul [B osa]). Tervete inimestega võrreldes esines kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel kuni ligikaudu 25% kõrgem tsirkuleeriva kariprasiini tase (C_{max} ja AUC) ning kuni ligikaudu 45% madalam peamiste aktiivsete metaboliitide desmetüülkariprasiini ja

didesmetüülkariprasiini tase pärast 1 mg kariprasiini ühekordset annustamist või 0,5 mg kariprasiini manustamist 14 päeva jooksul.

Kogu aktiivse osa (CAR+DCAR+DDCAR) ekspositsioon (AUC ja C_{max}) vähenes vastavalt 21..22% ja 13...15% kerge või mõõduka maksakahjustuse korral võrreldes tervete isikutega võttes arvesse seondumata+ seotud osa kontsentratsioone; samas seondumata osa vähenes pärast korduvat kariprasiini manustamist 12...13% kerge maksakahjustusega patsientidel ning suurenes 20...25% mõõduka maksakahjustusega patsientidel.

Kariprasiini ei ole hinnatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (vt lõik 4.2).

Vanus, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud mingeid vanuse-, soo- ega rassipõhiseid kliiniliselt olulisi farmakokineetiliste parameetrite (kariprasiini ja tema peamiste aktiivsete metaboliitide summaarne AUC ja C_{max}) erinevusi. Sellesse analüüsi oli kaasatud 2844 erinevatest rassidest patsienti, kellest 536 olid 50...65-aastased. 2844 patsiendist 933 olid naised (vt lõik 4.2). Üle 65-aastastel eakatel patsientidel on andmed piiratud.

Suitsetamine

Kuna kariprasiin ei ole CYP1A2 substraat, siis loodetavasti ei avalda suitsetamine toimet kariprasiini farmakokineetikale.

Kariprasiini potentsiaalne mõju teiste ravimite toimetele

Kariprasiin ja tema peamised aktiivsed metaboliidid ei indutseerinud ensüüme CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 ning ei inhibeerinud ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4 *in vitro*. Kariprasiin ja tema peamised aktiivsed metaboliidid ei inhibeeri transportijaid OATP1B1, OATP1B3, BCRP, orgaaniliste katioonide transporter-2-te (OCT2), orgaaniliste anioonide transportereid 1 ja 3 (OAT1 ja OAT3) *in vitro*. DCAR and DDCAR ei inhibeerinud transportvalku P-gp, ehkki kariprasiin oli P-gp inhibiitor sooles.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kariprasiin põhjustas koeral mõlema silma katarakti ja sekundaarseid võrkkesta muutusi (võrkkesta irdumine ja tsüstiline degeneratsioon). Kontsentratsioon (kogu kariprasiini AUC) mittedastatava kahjuliku toime tasemel (NOAEL), mis on vajalik silmatoksilisuse tekkeks, on 4,2-kordne kui kliiniline AUC kontsentratsioon maksimaalse soovitusliku inimannuse (MRHD) 6 mg/ööpäevas puhul. Albiino rottidel täheldati 2-aastasest uuringus kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral võrkkesta degeneratsiooni/atroofia esinemissageduse tõusu.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide (AUC) korral täheldati rottide, koerte ja hiirte kopsudes fosfolipidoosi (põletikuga või ilma) ning koertel neerupealise koore fosfolipidoosi. Kopsupõletikku täheldati koertel, kellele manustati kariprasiini 1 aasta jooksul, kusjuures mittedastatava kahjuliku toime (NOAEL) AUC ekspositsioon oli 2,7- (isastel) ja 1,7-kordne (emastel) võrreldes kliinilise AUC kontsentratsiooniga maksimaalse soovitusliku inimannuse (*maximal recommended human dose*, MRHD) puhul. Põletikku ei täheldatud 2-kuulise ravimivaba perioodi lõpul kontsentratsioonil, mis oli 4,2-kordne võrreldes MRHD kliinilise kontsentratsiooniga. Siiski suuremate annuste korral esines põletik.

Rottidel (ainult emastel) ja hiirtel täheldati kogu kariprasiini kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul neerupealise koore hüpertroofiat kontsentratsioonide puhul, mis vastasid MRHD-st tulenevale 4,1-kordsele kliinilisele kontsentratsioonile. Mittedastatava kahjuliku toime tasemel (NOAEL), mis vastab 4,2-kordsele MRHD-le (6 mg/ööpäevas), täheldati koertel neerupealise koore pöörduvat hüpertroofiat/hüperplaasiat ja vakuolatsiooni/vesikulatsiooni.

Emasrottidel täheldati mg/kehapinna m^2 -põhiste kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral fertiilsuse ja viljastumise indeksite langust. Toimeid isasloomade fertiilsusele (kontsentratsioon kuni 4,8-kordne MRHD kliinilise kontsentratsiooni 6 mg/ööpäevas põhjal) ei täheldatud.

Kariprasiini manustamine rottidele organogeneesi perioodil madalamates kontsentratsioonides kui kontsentratsioon inimesel MRHD (6 mg/ööpäevas) puhul põhjustas väärenguid, järglaste madalamat elulemust ja arengupeatust. Kүүлikutel põhjustas kariprasiin annustes kuni 5,8-kordne MRHD kliiniline kontsentratsioon ematoksilisust, kuid mitte lootetoksilisust.

Kariprasiini manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil ning kogu tiinuse ja laktatsiooni vältel kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides vähendas esimese põlvkonna järglastel postnataalset elulemust, sünnikaalu ja võõrutusjärgset kehakaalu. Lisaks täheldati, vaatamata ematoksilisuse puudumisele, järglastel kahvatuid ja külmi kehi ning arengupeatusi (arenemata/alaarenenud neerupapillid ja isasloomadel alanenud auditiiivne ehmatusreaktsioon). Esimese põlvkonna järglastel ei esinenud reproduktsioonikahjustust. Ometi esinesid ka teise põlvkonna järglastel samasugused kliinilised nähud ja madalam kehakaal.

Kariprasiin ja tema metaboliidid eritusid rottidel laktatsiooni ajal emapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Eelželatiniseeritud (maisi) tärklis
Magneesiumstearaat

Kapslikest (1,5 mg)

Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapslikest (3 mg)

Alluurpunane AC (E129)
Briljantsinine FCF (E133)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Želatiin

Kapslikest (4,5 mg)

Alluurpunane AC (E129)
Briljantsinine FCF (E133)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Želatiin

Kapslikest (6 mg)

Briljantsinine FCF (E133)
Alluurpunane AC (E129)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Trükitint (must: 1,5 mg, 3 mg ja 6 mg kapslid)

Šellak
Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool
Kaaliühüdrosiid

Trükitint (valge: 4,5 mg kapsel)

Šellak
Titaandioksiid (E171)
Propüleenglükool
Simetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev kõva PVC/PE/PVDC blister, mille tagakülg on pitseeritud tugeva alumiiniumfooliumiga, pakendatud pappkarpi.

Reagila 1,5 mg ja Reagila 3 mg kõvakapslid

Karp sisaldab 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 või 98 kõvakapslit

Reagila 4,5 mg ja Reagila 6 mg kõvakapslid

Karp sisaldab 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 või 98 kõvakapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1209/001-040

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDILPEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 1,5 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 1,5 mg-le kariprasiinile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

QR code to be included
www.reagila.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

reagila 1,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 1,5 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDILPEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 3 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 3 mg-le kariprasiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka alluurpunast AC (E129). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

QR code to be included
www.reagila.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

reagila 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:

NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 3 mg kõvakapslid
Kariprasin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDILPEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 4,5 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 4,5 mg-le kariprasiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka alluurpunast AC (E129). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

21 kõvakapslit
28 kõvakapslit
30 kõvakapslit
49 kõvakapslit
56 kõvakapslit
60 kõvakapslit
84 kõvakapslit
90 kõvakapslit
98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

QR code to be included
www.reagila.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1209/021-028

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

reagila 4,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

{Alumiiniumblister}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 4,5 mg kõvakapslid
Karipraasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDILPEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 6 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kariprasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 6 mg-le kariprasiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka alluurpunast AC (E129). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

21 kõvakapslit
28 kõvakapslit
30 kõvakapslit
49 kõvakapslit
56 kõvakapslit
60 kõvakapslit
84 kõvakapslit
90 kõvakapslit
98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

QR code to be included
www.reagila.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

reagila 6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiiniumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Reagila 6 mg kõvakapslid
Kariprasiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Reagila 1,5 mg kõvakapslid

Reagila 3 mg kõvakapslid

Reagila 4,5 mg kõvakapslid

Reagila 6 mg kõvakapslid

Kariprasiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Reagila ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Reagila kasutamist
3. Kuidas Reagila't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Reagila't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Reagila ja milleks seda kasutatakse

Reagila sisaldab toimeainet kariprasiini ja kuulub ravimirühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks. Seda kasutatakse skisofreeniaga täiskasvanud patsientidel. Skisofreenia on haigus, mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu tegelikult mitte olemasolevate asjade kuulmine, nägemine või tundmine (hallutsinatsioonid), kahtlustamine, ekssiarvamused, seotetu kõne ning käitumise ja emotsioonide ühetaolisus. Selle seisundiga inimesed võivad kannatada ka depressiooni, süütunde, ärevuse, pinge all või on võimetud alustama ja teostama plaanitud tegevusi, ei soovi rääkida ning neil puudub emotsionaalne vastus olukorras, mis teistel inimestel kutsus esile emotsioone.

2. Mida on vaja teada enne Reagila kasutamist

Ärge kasutage Reagila't:

- kui te olete kariprasiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te võtate ravimeid, mida kasutatakse järgmiste haiguste raviks:
 - C-hepatiidi viirusest põhjustatud hepatiit (ravimid, mis sisaldavad botsepreviiri ja telapreviiri)
 - bakteriaalsed infektsioonid (ravimid, mis sisaldavad klaritromütsiini, telitromütsiini, erütromütsiini ja naftsilliini)
 - tuberkuloos (ravim, mis sisaldab rifampitsiini)
 - HIV infektsioonid (ravimid, mis sisaldavad kobitsistaati, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakvinaaviiri, efavirensit ja etraviriini)
 - seeninfektsioonid (ravimid, mis sisaldavad itrakonasooli, posakonasooli, vorikonasooli ja

- flukonasooli)
- Cushing sündroom- kui organism toodab liigselt kortisooli (ravimid, mis sisaldavad ketokonasooli)
- depressioon (taimne ravi, mis sisaldab naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) ja ravimid, mis sisaldavad nefasodooni)
- epilepsia ja krambihood (ravimid, mis sisaldavad karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiini)
- südamehaigus (ravimid, mis sisaldavad diltiaseemi ja verapamiili)
- unetus (ravimid, mis sisaldavad modafiniili)
- kõrge vererõhk kopsudes (ravimid, mis sisaldavad bosentaani).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige otsekohe oma arstile:

- kui teil tekivad enesevigastamise või enesetapu mõtted või tunded. Suitsidaalsed mõtted ja käitumine tekivad tõenäolisemalt ravi alguses.
- kui teil esinevad korraga palavik, higistamine, kiire hingamine, lihasjäikus ja uimasus või unisus (võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi nähud)

Enne Reagila kasutamist või ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on kunagi esinenud või teil tekib rahutus ja võimetus paigal istuda. Need sümptomid võivad tekkida Reagila ravi alguses. Teavitage oma arsti, kui see juhtub.
- teil on kunagi esinenud või teil tekivad ebataavalised, soovimatud liigutused, mis kõige sagedamini hõlmavad keelt või nägu. Teavitage oma arsti, kui see juhtub.
- teil tekib nägemiskahjustus. Teie arst soovib teil minna silmaarsti vastuvõtule.
- teil esineb ebaregulaarne südamerütm või on esinenud ebaregulaarset südamerütmi kellelgi teie perekonnast (sealhulgas nn QT pikenedamine, mis on näha EKG uuringus) ja öelge oma arstile, kui te võtate teisi ravimeid, kuna need võivad põhjustada või halvendada seda EKG muutust.
- teil on kõrge või madal vererõhk, südameveresoonekonna haigus. Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie vererõhku.
- teil tekib püstitõusmisel vererõhu languse tõttu pearinglus, mis võib põhjustada minestamist.
- teil või kellelgi teie perekonnast on olnud verehüübeid, kuna skisofreenia ravimite kasutamist on seostatud verehüüvete tekkimisega.
- teil on esinenud insulti, eriti kui te olete eakas või te teate, et teil esinevad teised insuldi riskifaktorid. Teatage otsekohe oma arstile, kui teil tekivad mis tahes insuldinähud.
- teil on dementsus (mälukaotus ja teised vaimsed häired), eriti kui te olete eakas.
- teil on Parkinson'i tõbi.
- teil on suhkurtõbi või teil esinevad riskifaktorid suhkurtõve tekkeks (nt rasvumus, või kui kellelgi teisel teie perekonnas on suhkurtõbi). Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie veresuhkru taset, kuna see võib Reagila kasutamisel tõusta. Kõrge veresuhkru sümptomid on pidev janu, uriinierituse suurenemine, söögiisu tõus ja nõrkuse tunne.
- teil esinevad anamneesis krambihood või epilepsia.

Kehakaalu tõus

Reagila võib põhjustada märkimisväärset kehakaalu tõusu, mis võib mõjutada teie tervist. Seetõttu kontrollib arst teie kehakaalu regulaarselt.

Kontratseptsioon

Viljastumisvõimelised naised peavad Reagila võtmise ajal ja vähemalt 10 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te kasutate hormonaalseid kontratseptiive, tuleb lisaks kasutada nõu barjäärimeetodit (nt kondoom või diafragma) (vt lõik "Rasedus ja imetamine").

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, kuna nendel patsientidel kasutamise kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Reagila

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Te ei tohi koos Reagila'ga võtta teatud ravimeid (vt lõik "Ärge kasutage Reagila't").

Võttes Reagila't koos teiste ravimitega võib olla vajalik kohandada Reagila või teise ravimi annust. Nendeks ravimiteks on digoksiini sisaldavad südamehaiguste ravimid, dabigatraani sisaldavad verevedeldajad või vaimseid funktsioone mõjutavad ravimid. Kui te kasutate hormonaalseid kontratseptiive, tuleb kasutada ka nn barjäärimeetodit (vt lõik "Rasedus ja imetamine" allpool).

Reagila koos toidu, joogi ja alkoholiga

Te ei tohi juua greipfruudi mahla Reagila ravi ajal. Reagila kasutamise ajal tuleb vältida alkoholi tarbimist.

Rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelised naised

Viljastumisvõimelised naised peavad ravi ajal Reagila'ga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Isegi kui ravi on lõppenud, peab rasestumisvastaseid meetmeid kasutama vähemalt 10 nädala jooksul pärast viimast Reagila annust. See on vajalik, kuna ravim püsib veel teie organismis mõne aja jooksul pärast viimase annuse võtmist. Kui te kasutate hormonaalseid kontratseptiive, tuleb kasutada ka nn barjäärimeetodit (nt kondoom või diafragma). Küsige oma arstilt nõu sobilike kontratseptiivide valikute kohta.

Rasedus

Ärge kasutage seda ravimit, kui teie arst ei ole teile seda määranud. Kui teie arst otsustab, et te peate seda ravimit raseduse ajal kasutama, jälgib ta teie last hoolikalt pärast sündi. See on vajalik, kuna vastsündinutel, kelle emad on seda ravimit kasutanud raseduse viimasel trimestril (viimase 3 kuu jooksul), võivad ilmneda järgmised sümptomid:

- värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, agiteeritus, hingamisprobleemid ja toitmisraskused.

Kui teie lapsel tekib mõni nendest sümptomitest, peate te oma arstiga ühendust võtma.

Imetamine

Ärge toitke last rinnaga kui te kasutate Reagila't, kuna riski imikule ei saa välistada. Võtke nõu saamiseks ühendust oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Esineb kerge kuni mõõdukas risk, et see ravim võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Selle ravimi kasutamise ajal võivad tekkida uimasus, pearinglus ja nägemisprobleemid (vt lõik 4). Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid enne, kui te teate, et see ravim ei põhjusta teil kõrvaltoimeid.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kõvakapslid sisaldavad alluurpunast AC (E129).

Alluurpunane AC on värvaine, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Reagila't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav algannus on 1,5 mg ööpäevas suu kaudu. Edaspidi võib teie arst annust aeglaselt

kohandada 1,5 mg kaupa, sõltuvalt sellest, kuidas ravim teile mõjub.

Maksimaalne annus ei tohi ületada 6 mg ööpäevas.

Võtke Reagila't iga päev samal ajal koos toiduga või ilma.

Kui te kasutasite enne Reagila't mõnda muud skisofreenia ravimit, otsustab teie arst, kas ravi eelmise antipsühhootikumiga tuleb katkestada järk-järgult või kohe ning kas kariprasiini annust on vaja kohandada. Teie arst nõustab teid ka juhul, kui on vajalik üle minna Reagila võtmiselt mõnele teisele ravile.

Neeru- või maksaprobleemidega patsiendid

Kui teil on tõsised neeru- või maksaprobleemid, ei pruugi Reagila teile sobida. Pidage nõu oma arstiga.

Eakad

Teie arst määrab hoolikalt teile sobiliku annuse vastavalt teie vajadustele. Reagila't ei tohi kasutada eakad dementsed patsiendid (mälukaotus).

Kui te võtate Reagila't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem Reagila't kui arst on teile soovitanud või kui seda on kogemata manustanud laps, võtke ühendust oma arstiga või minge otsekohe lähimasse haiglasse ning võtke ravimipakend endaga kaasa. Te võite tunda madalast vererõhust tingitud pearinglust, ebatavalisi südamelööke, unisust, väsimust või kogeda ebatavalisi liigutusi ning teil on raske seista või kõndida.

Kui te unustate Reagila't võtta

Kui te unustate ravimit võtta, võtke järgmine annus niipea, kui see teile meenub. Kui on käes juba järgmise annuse manustamise aeg, jätke vahelejäanud annus võtmata ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil jääb vahele kaks või rohkem annust, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate Reagila kasutamise

Kui te lõpetate selle ravimi kasutamise, kaob sellest ravimist saadav toime. Isegi, kui te tunnete end paremini, ei tohi te muuta või lõpetada Reagila ööpäevast annust, välja arvatud juhul, kui teie arst ei ole seda öelnud, kuna teie sümptomid võivad uuesti tekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge otsekohe oma arstile, kui teil esineb/esinevad:

- tõsine allergiline reaktsioon, mis avaldub palaviku, suu, näo, huulte või keeletursena, õhupuuduse, sügeluse, nahalööbe ja mõnikord vererõhu langusena (*Harv kõrvaltoime*).
- palaviku, higistamise, lihasjäikuse, uimasuse või unisuse kombinatsioon. Need võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomid (*Teadmata sagedusega kõrvaltoime*).
- seletamatud lihavalud, lihaskrambid või lihaste nõrkus. Need võivad olla lihaskahjustuse sümptomid, mis võivad põhjustada väga tõsiseid neeruprobleeme (*Harv kõrvaltoime*).
- verehüübed veenides, eriti jalgades (sümptomid hõlmavad turset, valu ja jalgade punetust), mis võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse põhjustades rinnavalgu ja hingamisraskusi (*Teadmata sagedusega kõrvaltoime*).
- enesevigastamise või enesetapu mõtted või tunded, enesetapukatse (*Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime*).

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- Rahutusetunne ja võimetus paigal istuda
- Parkinsonism- meditsiiniline seisund, millega võivad kaasneda erinevad sümptomid nagu vähesed või aeglased liigutused, aeglane mõtlemine, jõnksud jäsemete liigutamisel (hammasrattatüüpi rigiidsus), ebakindlad sammud, värisemine, vähene näoimiimika või selle puudumine, lihasjäikus, liigne süljevool

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- ärevus
- unisus, unehäired, ebataavalised unenäod, õudusunenäod, uneskõndimine
- pearinglus
- tahtmatud tõmblevad liigutused ja ebataavaline kehahoiak (düstoonia)
- liigne hammaste krigistamine või lõualuu kokkusurumine, liigne süljevoolus, pidev silmade pilgutamine otsmikule koputamisel (ebataavaline refleks), liikumishäired, keele liigutamise häired (neid nimetatakse ekstrapüramidaalseteks sümptomiteks)
- hägune nägemine
- kõrge vererõhk
- kiire, ebaregulaarne südamerütm
- söögiisu vähenemine või suurenemine
- iiveldus
- oksendamine
- kõhukinnisus
- kehakaalu tõus
- väsimus
- **laborianalüüside tulemustes on täheldatud järgmist:**
 - maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
 - kreatiniinfosfokinaasi taseme suurenemine veres
 - häired vere lipiidide sisalduses (nt kolesterool ja/või rasvad)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- depressioon
- äkiline ja raske segasusseisund
- pöörlemise tunne
- ebameeldiv tundlikkuse häire puudutamisel
- uimasus, energiapuudus või huvipuudus erinevate tegevuste tegemisel
- soovimatud liigutused, mis kõige sagedamini hõlmavad keelt või nägu. See võib tekkida nii lühiajalisel kui pikaajalisel kasutamisel
- seksuaaliha vähenemine või suurenemine, erektsioonihäired
- silmaärritus, kõrge silmarõhk, halb nägemine
- fookusseerimise häired eemalt ja lähedalt vaatamisel
- madal vererõhk
- häired EKG-s, ebanormaalsed närviimpulsid südames
- aeglane, ebaregulaarne südamerütm
- luksumine
- kõrvetised
- janu
- valu urineerimisel
- ebataavaliselt sage ja rohke urineerimine
- sügelus
- lööve
- suhkurtõbi
- laborianalüüside tulemustes on täheldatud järgmist:
 - kõrvalekalded vere naatriumitasemes

- glükoositaseme (veresuhkru) suurenemine veres, sapipigmenti (bilirubiin) taseme suurenemine veres
- aneemia (punaste vererakkude taseme langus veres)
- teatud tüüpi valgete vererakkude taseme suurenemine veres
- kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taseme langus veres

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 1000-st)

- krambihood
- mälukaotus, kõnevõime kaotus
- ebamugavustunne silmas eredas valguses, silma läätse tuhmumine, mis võib viia nägemise halvenemiseni (katarakt)
- neelamisraskused
- teatud tüüpi valgete vererakkude taseme langus veres, see võib teid teha vastuvõtlikumaks infektsioonide suhtes
- kilpnäärme alatalitus

Kõrvaltoimed, mille sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksapõletik (valu paremal ülakõhus, silmade ja naha kollakaks muutumine, nõrkus, palavik)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Reagila´t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast “Kõlblik kuni” ja “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Reagila sisaldab

- Toimeaine on karipraasiin.
Reagila 1,5 mg: Üks kõvakapsel sisaldab karipraasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 1,5 mg-le karipraasiinile.
Reagila 3 mg: Üks kõvakapsel sisaldab karipraasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 3 mg-le karipraasiinile.
Reagila 4,5 mg: Üks kõvakapsel sisaldab karipraasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 4,5 mg-le karipraasiinile.
Reagila 6 mg: Üks kõvakapsel sisaldab karipraasiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 6 mg-le karipraasiinile.
- Abiained on:
Reagila 1,5 mg kõvakapslid: eelželatiniseeritud (maisi) tärklis, magneesiumstearaat, titaandioksiid (E171), želatiin, must trükitint (šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool,

kaaliumhüdroksiid).

Reagila 3 mg kõvakapslid: eelželatiniseeritud (maisi) tärklis, magneesiumstearaat, alluurpunane AC (E129), briljantsinine FCF (E133), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), želatiin, must trükitint (šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid).

Reagila 4,5 mg kõvakapslid: eelželatiniseeritud (maisi) tärklis, magneesiumstearaat, alluurpunane AC (E129), briljantsinine FCF (E133), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), želatiin, valge trükitint (šellak, titaandioksiid (E171), propüleenglükool, simetikoon).

Reagila 6 mg kõvakapslid: eelželatiniseeritud (maisi) tärklis, magneesiumstearaat, briljantsinine FCF (E 133), alluurpunane AC (E129), titaandioksiid (E171), želatiin, must trükitint (šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid).

Kuidas Reagila välja näeb ja pakendi sisu

- Reagila 1,5 mg kõvakapslid: Valge läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 1.5". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbriseguga.
- Reagila 3 mg kõvakapslid: Rohelise läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 3". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbriseguga.
- Reagila 4,5 mg kõvakapslid: Rohelise läbipaistmatu kapslikaane ja rohelise läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '4' (ligikaudu 14,3 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 4.5". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbriseguga.
- Reagila 6 mg kõvakapslid: Lilla läbipaistmatu kapslikaane ja valge läbipaistmatu kapslikehaga kõva želatiinkapsel suurusega '3' (ligikaudu 15,9 mm pikk), mille kehale on musta tindiga trükitud "GR 6". Kapslid on täidetud valge kuni kahvatuvalge pulbriseguga.

Kapslid on pakendatud läbipaistvasse kõvasse PVC/PE/PVDC blistrisse mille tagakül on pitseeritud tugeva alumiiniumfooliumiga, pakendatud pappkarpi.

Reagila 1,5 mg ja Reagila 3 mg kõvakapslid on saadaval karbis, mis sisaldab 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 või 98 kõvakapslit.

Reagila 4,5 mg ja Reagila 6 mg kõvakapslid on saadaval karbis, mis sisaldab 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 või 98 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Recordati BVBA

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on saadaval, kui te skaneerite nutitelefoni QR-koodi, mis on toodud all ja ravimipakendil.

Sama teave on saadaval ka järgmisel veebilehel: www.reagila.com

‘QR lisatakse’ + www.reagila.com

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>