

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
Reagila 3 mg твърди капсули
Reagila 4,5 mg твърди капсули
Reagila 6 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин (cariprazine).

Reagila 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0003 mg алура червено АС (Е 129).

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0008 mg алура червено АС (Е 129).

Reagila 6 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0096 mg алура червено АС (Е 129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3 mm) с бяло непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 1.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 3 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3mm) със зелено непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 3” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3mm) със зелено непрозрачно капаче и зелено непрозрачно тяло, с отпечатан с бяло мастило надпис “GR 4.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 6 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, „размер 3” (с дължина приблизително 15,9mm) с лилаво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 6” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Reagila е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза карипразин е 1,5 mg веднъж дневно. След това дозата може да се повиши постепенно на стъпки по 1,5 mg до максимална доза 6 mg/ден, ако е необходимо. Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза, съгласно клиничната оценка на лекуващия лекар. Поради дългия полуживот на карипразин и на неговите активни метаболити, промяната на дозата няма да даде голямо отражение върху плазмените концентрации в продължение на няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции и отговор към лечението в продължение на няколко седмици след започване на прием на карипразин, както и след всяка промяна на дозата (вж. точка 5.2).

Преминаване от друг антипсихотик към карипразин

Когато се преминава от лечение с друг антипсихотик към карипразин трябва да се има предвид постепенно кръстосано титриране, като при започване на лечение с карипразин постепенно се спира предишното лечение.

Преминаване от карипразин към друг антипсихотик

Когато се преминава от лечение с карипразин към друг антипсихотик, не е необходимо постепенно кръстосано титриране, като новият антипсихотик трябва да се започне с най-ниската доза, докато приемът на карипразин трябва да се преустанови. Трябва да се има предвид, че плазмените концентрации на карипразин и неговите активни метаболити ще се понижат до 50% приблизително за една седмица (вж. точка 5.2).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) \geq 30 ml/min и $<$ 89 ml/min). Безопасността и ефикасността на карипразин не са оценявани при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl $<$ 30 ml/min). Употребата на карипразин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 5-9). Безопасността и ефикасността на карипразин не са оценявани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 10 и 15). Употребата на карипразин не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Наличните данни при пациенти в старческа възраст, на възраст \geq 65 години, лекувани с карипразин, не са достатъчни, за да се определи дали при тези пациенти отговорът към лечението е различен в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). Дозата при пациенти в старческа възраст трябва да бъде внимателно избрана.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на карипразин не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни.

Начин на приложение

Reagila е предназначен за перорално приложение веднъж дневно, по едно и също време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение със силни или умерени индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидни мисли и суицидно поведение

Вероятността за поява на суицидно поведение (суицидни мисли, опит за самоубийство и самоубийство) е присъща на психичните заболявания и обикновено се съобщава в началото на лечението или при преминаване към лечение с антипсихотици. Лечението с антипсихотици трябва да бъде под внимателно наблюдение на пациенти с висок риск.

Акатизия, безпокойство

Акатизия и безпокойство са чести нежелани реакции към антипсихотиците. Акатизия е двигателно разстройство, характеризиращо се с чувство на вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от непрекъснато движение, като и действия като поклащане при стоене или седене, повдигане на краката както при маршируване на място, нервно често кръстосване на краката при седене. Тъй като карипразин причинява акатизия и безпокойство, той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са предразположени или проявяват симптоми на акатизия. Акатизия се развива в началото на лечението. Затова е важно проследяването в първата фаза на лечението. Мерките за предотвратяване включват бавно

повишаване на дозата, мерките за лечение включват бавно понижаване на дозата карипразин или на лекарствата против екстрапирамидни симптоми (EPS). Дозата може да се променя според индивидуалния отговор и поносимост (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

Тардивна дискинезия е синдром, който се състои от потенциално необратими, ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или лицето, който може да се развие при пациенти на лечение с антипсихотици. Ако при пациент, приемащ карипразин, възникнат признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли спиране на лечението.

Болест на Parkinson

При назначаване на лечение с антипсихотични лекарствени средства при пациенти с болест на Parkinson, може да се обостри подлежащото заболяване и да се влошат симптомите на болестта на Parkinson. Затова лекарят трябва да прецени ползата спрямо риска, когато предписва карипразин на пациенти с болест на Parkinson.

Очни симптоми/катаракта

При предклиничните проучвания на карипразин е установено помътняване на лещата/катаракта при кучета (вж. точки 4.8 и 5.3). Въпреки това не е установена причинно-следствена връзка между измененията в лещата/катаракта и карипразин, наблюдавани при изследвания при хора. Затова пациенти, които развият симптоми, потенциално свързани с катаракта, трябва да бъдат съветвани да се прегледат от офталмолог, както и да се прецени дали лечението да бъде продължено.

Невролпетичен малигнен синдром (НМС)

Във връзка с лечение с антипсихотици е съобщавана проява на комплекс от симптоми, наречен невролпетичен малигнен синдром (НМС), с потенциал за летален изход. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, повишени серумни нива на креатин фосфокиназа, променен психичен статус, данни за вегетативна нестабилност (неравномерен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнителни признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми, които показват наличие на НМС, или ако има необяснимо висока температура без други клинични изяви на НМС, трябва да се спре незабавно приемът на карипразин.

Гърчове и конвулсии

Карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или конвулсии, тъй като може да понижи гърчовият праг.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Карипразин не е изследван при пациенти в старческа възраст с деменция и не се препоръчва за лечение на пациенти с деменция поради повишен риск от обща смъртност.

Риск от мозъчно-съдови инциденти (МСИ)

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични изпитвания с някои атипични антипсихотици е наблюдавано приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции при популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск и при други антипсихотици или други популации пациенти. Карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Сърдечносъдови нарушения

Промени в артериалното налягане

Карипразин може да предизвика ортостатична хипотония, както и хипертония (вж. точка 4.8). Карипразин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, предразполагащо към промени в кръвното налягане. Необходимо е проследяване на артериалното налягане.

ЕКГ промени

Удължаване на QT интервала може да се развие при пациенти, лекувани с антипсихотици. Не е установено удължаване на QT интервала при карипразин в сравнение с плацебо в клинични изпитвания, оценяващи удължаването на QT интервала (вж. точка 5.1). При клиничните проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщени при лечение с карипразин (вж. точка 4.8). Затова карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, при пациенти с фамилна анамнеза за удължен QT интервал и при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала (вж. точка 5.1).

Венозна тромбоемболия (VTE)

Случаи на венозна тромбоемболия се съобщават при лечение с антипсихотични средства. Тъй като пациентите, приемащи антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за VTE, преди и по време на лечение с карипразин трябва да бъдат установени всички възможни рискови фактори за VTE и да бъдат взети превантивни мерки.

Хипергликемия и захарен диабет

При пациенти с диагноза захарен диабет или с рискови фактори за такъв (напр. затлъстяване, фамилна анамнеза за захарен диабет), които са започнали лечение с атипични антипсихотични средства, трябва да бъдат проследявани серумните нива на глюкоза. В клинични изпитвания с карипразин са съобщавани нежелани реакции, свързани с промени в нивата на глюкоза (вж. точка 5.1).

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват надежден метод на контрацепция, докато приемат карипразин и поне 10 седмици след прекратяване на лечението (вж. точки 4.5 и 4.6). Жените, които използват хормонална контрацепция със системно действие, трябва да прилагат допълнително бариерен метод.

Промени в теглото

Наблюдавано е значително повишаване на телесното тегло при лечение с карипразин. Пациентите трябва редовно да проследяват телесното си тегло (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Reagila 3 mg, 4,5 mg и 6 mg твърди капсули съдържат алура червено АС (Е 129), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят карипразин

Метаболизмът на карипразин и неговите основни активни метаболити, дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR), се медуира основно чрез CYP3A4, с минимално участие на CYP2D6.

Инхибитори на CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, води до двукратно повишаване на плазмената експозиция на общия карипразин (сумата от карипразин и неговите активни метаболити) по време на краткотраен (4 дни) едновременен прием, като трябва да се имат предвид несвързаните и несвързаните+свързаните групи.

Поради продължителния полуживот на активните групи на карипразин, може да се очаква по-нататъшно повишаване на плазмената експозиция на общия карипразин при по-продължително едновременно лечение. Затова едновременното приложение на карипразин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, интраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил) е противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се избягва консумирането на сок от грейпфрут.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на карипразин със силни и умерени индуктори на CYP3A4 може да доведе до значително понижаване на експозицията на общ карипразин, поради което едновременното приложение на карипразин и силни или умерени индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP2D6

CYP2D6 медираните пътища имат минимална роля при метаболизма на карипразин, а основният метаболитен път е чрез CYP3A4 (вж. точка 5.2). Затова е малко вероятно инхибиторите на CYP2D6 да имат клинично значим ефект върху метаболизма на карипразин.

Потенциал на карипразин да повлиява действието на други лекарствени продукти

Субстрати на P-гликопротеин (P-gp)

При *in vitro* условия карипразин е инхибитор на P-gp, при теоретично максималната му концентрация в червата. Въпреки че клиничните последиствия от този ефект не са напълно изяснени, употребата на субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като дабигатран и дигоксин, може да наложи допълнително проследяване и коригиране на дозата.

Хормонални контрацептиви

Засега не е известно дали карипразин може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви със системно действие, затова жените, които използват такива контрацептиви трябва да прилагат допълнително бариерен метод.

Фармакодинамични взаимодействия

Предвид основния ефект на карипразин върху централната нервна система, повишено внимание е необходимо когато Reagila се комбинира с други лекарствени продукти, които действат върху централната нервна система, и с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Reagila. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и поне 10 седмици след приема на последната доза Reagila. Засега не е известно дали карипразин може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви със системно действие, поради което жените, които използват такива контрацептиви трябва да използват допълнително бариерен метод (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на карипразин при бременни жени. Изследванията при животни са показали репродуктивна токсичност, включително малформации на развитието при плъхове (вж. точка 5.3).

Не се препоръчва употребата на Reagila по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Трябва да се използват средства за контрацепция поне 10 седмици след прекратяване лечението с карипразин поради бавното елиминиране на активните групи.

При новородените, с експозиция на антипсихотици (включително карипразин) по време на третото тримесечие от бременността, има риск за възникване на нежелани реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Тези усложнения са различни по тежест, като в някои случаи симптомите са се самоограничили, докато в други случаи е била необходима интензивна грижа за новородените и продължителна хоспитализация. Поради това е необходимо стриктно наблюдение на новородените.

Кърмене

Не е известно дали карипразин и неговите основни активни метаболити се екскретират в кърмата при хора. Карипразин и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да бъде изключен рискът за новородени/кърмачета. По време на лечение с карипразин трябва да се прекъсне кърменето.

Фертилитет

Не са оценявани ефектите на карипразин по отношение на фертилитета при хора. В проучванията при плъхове са наблюдавани понижен фертилитет при женските индивиди и случаи на зачеване (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Карипразин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не работят с опасни машини, включително да не управляват автомобили, докато не са напълно сигурни, че лечението с Reagila няма неблагоприятно влияние върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции към карипразин при режим на дозиране (1,5-6 mg) са акатизия (19%) и паркинсонизъм (17,5%). Повечето от тези събития са леки до умерени по тежест.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), въз основа на сборни данни от проучвания на карипразин при пациенти с шизофрения, са представени по системно-органен клас и предпочитан термин.

Нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честата е на първо място, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от

наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции, които се появяват при пациенти с шизофрения

MedDRA Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия Еозинофилия	Неутропения	
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Понижаване на тироидния стимулиращ хормон в кръвта	Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишаване на теглото Намален апетит Повишен апетит Дислипидемия	Абнормни нива на натрий в кръвта Повишение на глюкозата в кръвта Захарен диабет		
Психични нарушения		Нарушения на съня ¹ Тревожност	Суицидно поведение Делир Депресия Понижено либидо Повишено либидо Еректилна дисфункция		
Нарушения на нервната система	Акатизия ² Паркинсонизъм ³	Седация Замаяност Дистония ⁴ Други екстрапирамидни заболявания и нарушения с необичайни движения ⁵	Летаргия Дизестезия Дискинезия ⁶ Тардивна дискинезия	Гърчове/конвулсии Амнезия Афазия	Невролептичен малигнен синдром
Нарушения на очите		Замъглено виждане	Дразнене на очите Повишено вътреочно налягане Нарушение на акомодацията Намалена острота на зрението	Фотофобия Катаракта	

MedDRA Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго		
Сърдечни нарушения		Тахиаритмия	Нарушение на сърдечната проводимост Брадиаритмия Удължен QT интервал в електрокардиограмата Необичайни Т-вълни в електрокардиограмата		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Хълцане		
Стомашно-чревни нарушения		Гадене Запек Повръщане	Гастро-езофагична рефлуксна болест	Дисфагия	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими	Повишен билирубин в кръвта		Токсичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус Обрив		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта		Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Полакизурия		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Общи нарушения и ефекти на мястото на		Умора	Жажда		

MedDRA Системо-органен клас приложение	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота

¹Нарушения на съня: безсъние, необичайни сънища/кошмари, нарушение на денонощния ритъм на съня, дисомния, хиперсомния, начална инсомния, средна инсомния, кошмари, нарушения на съня, сомнамбулизъм, терминална (крайна) инсомния.

²Акатизия: акатизия, психомоторна хиперактивност, безпокойство.

³Паркинсонизъм: акинезия, брадикинезия, брадифрения, ригидност тип „зъбно колело“, екстрапирамидни нарушения, нарушение на походката, хипокинезия, скованост на ставите, тремор, масковидно лице, мускулна ригидност, скованост на скелетната мускулатура, скованост на врата, паркинсонизъм.

⁴Дистония: блефароспазм, дистония, стягане на мускулите, оромандибуларна дистония, тортиколис, тризмус.

⁵Други екстрапирамидни заболявания и нарушения, съпроводени с необичайни движения: нарушено равновесие, бруксизъм, лигавене, дизартрия, отклонение в походката, необичаен рефлекс на глабелата, хипорефлексия, нарушение на движенията, синдром на неспокойните крака, хиперсекреция на слюнка, нарушено движение на езика.

⁶Дискинезия: хореоатетоза, дискинезия, гримасничене, окулогирична криза, протрузия на езика.

Описание на избрани нежелани реакции

Помътняване на лещата/катаракта

Наблюдавано е развитие на катаракта по време на неклинични проучвания на карипразин (вж. точка 5.3). Затова образуването на катаракта е внимателно наблюдавано чрез изследвания с биомикроскоп по време на клинични проучвания и пациентите с налична катаракта са били изключени. По време на клиничното разработване на карипразин за шизофрения са съобщени няколко случая на катаракта, характеризираща се с минимално помътняване на лещата, без увреждане на зрението (13/3192; 0,4%). При някои от тези пациенти е имало смущаващи фактори. Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с очите е замъглено зрение (плацебо: 1/683, 0,1%, карипразин: 22/2048, 1,1%).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В краткосрочни изпитвания, наблюдаваната честота на ЕПС е 27%; 11,5%; 30,7% и 15,1% при пациенти, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. Акатизия е съобщавана при 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. 13,6%; 5,7%; 22,1% и 5,3% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол са имали паркинсонизъм. Дистония е наблюдавана при 1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол.

В плацебо-контролираната част на изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта, ЕПС са наблюдавани при 13,7% в групата на карипразин в сравнение с 3,0% в плацебо групата. Акатизия се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с карипразин, спрямо 2,0% в плацебо групата. Паркинсонизъм са имали 7,8% и 1,0% съответно в групата на карипразин и плацебо.

В изпитване за негативни симптоми, ЕПС е съобщавана при 14,3% в групата, лекувана с карипразин и 11,7% в групата, лекувана с рисперидон. Акатизия е съобщавана при 10,0% от пациентите, лекувани с карипразин и 5,2% в групата на пациенти, лекувани с рисперидон. Паркинсонизъм са имали 5,2% и 7,4% в групата пациенти, лекувани съответно с карипразин и рисперидон. Най-честите случаи на ЕПС са леки до умерени по интензитет и са овладени чрез прилагане на общи анти-ЕПС лекарства. Честотата на прекратяване на лечението поради НЛР, свързани с ЕПС, е ниска.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна емболия са съобщавани при антипсихотични средства – честотата е неизвестна.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

Повишени нива на чернодробните трансаминази (АЛТ, АСТ) са често наблюдавани при лечение с антипсихотични средства. При клиничните изпитвания на карипразин честотата на нежелани реакции на повишени АЛТ и АСТ е 2,2% при пациенти, лекувани с карипразин, 1,6% при пациенти, лекувани с рисперидон, и 0,4% при пациенти на плацебо. Нито един от пациентите, лекувани с карипразин, не е имал увреждане на черния дроб.

Промяна в телесното тегло

В краткосрочни изпитвания има малко по-голямо средно увеличение на телесното тегло в групата на карипразин в сравнение с групата на плацебо съответно 1 kg и 0,3 kg. В изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта не е имало клинично значима промяна в телесното тегло от изходното ниво до края на лечението (1,1 kg при карипразин и 0,9 kg при плацебо). В отворената фаза на проучването по време на 20-седмично лечение с карипразин 9,0% от пациентите са развили потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло (определено като повишаване $\geq 7\%$), докато по време на двойнослепата фаза 9,8% от пациентите, които са продължили лечението с карипразин, са имали потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло спрямо 7,1% от пациентите, рандомизирани на плацебо след 20 седмици отворено лечение с карипразин. В изпитване за негативни симптоми средната промяна на телесното тегло е -0,3 kg за карипразин и +0,6 kg за рисперидон, като потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло е наблюдавано при 6% в групата на карипразин, докато в групата на рисперидон е 7,4%.

Удължаване на QT интервала

В клинично проучване за оценка на удължаване на QT интервала, не е установено удължаване на QT интервала при прием на карипразин в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). В други клинични проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщавани при лечение с карипразин. По време на отворения период на лечение при дългосрочно клинично проучване 3 пациенти (0,4%) са имали QTcB > 500 msec, като един от тях е имал също QTcF > 500 msec. Повишаване с > 60 msec над изходното ниво е наблюдавано при 7 пациенти (1%) за QTcB и при 2 пациенти (0,3%) за QTcF. В проучвания за дългосрочно поддържане на ефекта, по време на отворената фаза, повишаване с > 60 msec от изходното ниво е наблюдавано при 12 пациенти (1,6%) за QTcB и при 4 пациенти (0,5%) за QTcF. При двойно-заслепения период на лечение повишаване с > 60 msec от изходното ниво на QTcB е наблюдавано при 3 пациенти, лекувани с карипразин (3,1%), и при 2 пациенти, приемали плацебо (2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщение за случайно остро предозиране (48 mg/ден) при един пациент. Пациентът е получил ортостаза и седация. Пациентът се е възстановил изцяло в същия ден.

Лечение на предозиране

Лечението на предозиране трябва да се концентрира върху поддържащите мерки, включително поддържане проходимостта на дихателните пътища, подходяща оксигенация и вентилация, както и лечение на симптомите. Трябва да се започне незабавно проследяване на сърдечно-съдовата функция, включително продължително проследяване чрез електрокардиограма за

възможни аритмии. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се приложат антихолинергични лекарствени продукти. Тъй като карипразин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, е малко вероятно хемодиализата да е от полза за лечение на предозиране. Внимателното наблюдение от лекар и проследяването трябва да продължи до възстановяването на пациента.

Липсва специфичен антидот за карипразин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX15

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на карипразин не е напълно изяснен. Терапевтичният му ефект може да се дължи на това, че той се явява парциален агонист едновременно на допаминовите D₃, D₂ рецептори ((K_i стойности от 0,085-0,3 nM спрямо 0,49-0,71 nM съответно)) и серотониновите 5-HT_{1A} рецептори (K_i стойности от 1,4-2,6 nM), и е антагонист на 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} и хистаминовите рецептори H₁ (K_i стойности съответно 0,58-1,1 nM, 18,8 nM и 23,3 nM). Карипразин има нисък афинитет към серотониновите рецептори 5-HT_{2C} и адренергичните α₁ рецептори (K_i стойности съответно 134 nM и 155 nM). Карипразин няма забележим афинитет към холинергичните мускаринови рецептори (IC₅₀ > 1000 nM). Двата основни активни метаболита, дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин, имат *in vitro* сходно свързване с рецепторите и сходен профил на функционална активност с изходното лекарство.

Фармакодинамични ефекти

Неклиничните изпитвания при *in vivo* условия показват, че карипразин се свързва с D₃ рецепторите в сходна степен както с D₂ рецепторите във фармакологично ефективни дози. Има дозозависимо свързване с мозъчните допаминови D₃ и D₂ рецептори (с преференциално свързване в зони с по-висока концентрация на D₃) при пациенти с шизофрения в рамките на терапевтичния дозов диапазон на карипразин за 15 дни.

Ефектите на карипразин върху QT интервала са проучени при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство. Проведено е електрокардиографско оценяване с монитор при 129 пациенти за период над 12 часа, на изходното ниво и в стационарно състояние. Не е установено удължаване на QT интервала след прием на дози по-високи от терапевтичната (9 mg/ден или 18 mg/ден). В изпитването няма пациенти, лекувани с карипразин, при които QTc интервалът да се е удължил с ≥ 60 msec от изходната стойност, както няма и пациенти с QTc > 500 msec.

Клинична ефикасност

Ефикасност при краткотрайно приложение

Ефикасността на карипразин за лечение на остра шизофрения е проучена в три многоцентрови, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани 6-седмични клинични изпитвания, включващи съответно 1 754 пациенти на възраст от 18 до 60 години. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво до седмица 6 в общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) и вторична крайна точка е промяната от изходното ниво до седмица 6 в скоря съгласно скалата на Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)) във всички изпитвания при пациенти с остра шизофрения. В многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 1,5 mg, 3,0 mg и 4,5 mg карипразин и 4,0 mg рисперидон, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната

крайна точка в сравнение с плацебо. В друго многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 3,0 mg и 6,0 mg карипразин и 10 mg арипипразол, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрене в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. В трето многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани/променливи дози по 3,0-6,0 mg и 6,0-9,0 mg карипразин, като двете групи дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрене в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо.

Съответните стойности за първичния параметър на резултата са обобщени в Таблица 1 по-долу. Съответните стойности за вторичния параметър на резултата (CGI) и допълнителните крайни точки подкрепят първичната крайна точка.

Таблица 1. Промяна от изходното ниво на седмица 6 в общия скор по PANSS при проучвания на остра екзацербация на шизофрения —ИТТ популация

	<i>Изходно ниво Средно ± SD</i>	<i>Промяна LS средно (SE)</i>	<i>Разлика в лечението спрямо плацебо (95% CI)</i>	<i>P-стойност</i>
PANSS общ (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Плацебо	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 mg/ден	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Карипразин 3 mg/ден	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Карипразин 4,5 mg/ден	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Рисперидон 4 mg/ден	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Плацебо	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 mg/ден	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Карипразин 6 mg/ден	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Арипипразол 10 mg/ден	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Плацебо	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин 3 до 6 mg/ден	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Карипразин 6 до 9 mg/ден	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = доверителен интервал; ИТТ = intent to treat; LS средно = средна промяна на най-малките квадрати; PANSS = Скала за позитивни и негативни симптоми.

*в сравнение с плацебо

Ефикасност при продължителна употреба

Ефикасността на карипразин за поддържане на антипсихотичен ефект е проучвано в дългосрочно, клинично изпитване с рандомизирано преустановяване на лечението. Общо 751 пациенти с остри симптоми на шизофрения са получавали карипразин 3-9 mg/ден в продължение на 20 седмици, от които 337 са получавали карипразин в дозов диапазон от 3 до 6 mg/дневно. Стабилизирани пациенти след това са рандомизирани двойнослепо да приемат фиксирани дози от 3 до 6 mg карипразин (n=51) или плацебо (n=51) двойнозаслепено в продължение до 72 седмици. Първичният резултат на проучването е времето до рецидив. До края на проучването 49,0% от пациентите, приемали плацебо, спрямо 21,6% от пациентите, приемали карипразин, са получили рецидив на симптомите на шизофрения. Времето до рецидив (92 спрямо 326 дни - според данни от 25-ия перцентил) е било значително по-дълго в групата на карипразин спрямо групата на плацебо (p=0,009).

Ефикасност при преобладаващо негативни симптоми на шизофрения

Ефикасността на карипразин при лечение на преобладаващо негативни симптоми на шизофрения е проучвана в 26 седмично, многоцентрово, двойносляпо, контролирано с активен компаратор клинично изпитване. Карипразин (дозов диапазон 3-6 mg, таргетна доза 4,5 mg) е изследван в сравнение с рисперидон (диапазон на дозиране от 3-6 mg, таргетна доза 4 mg) при пациенти с постоянни, преобладаващи негативни симптоми на шизофрения (n=461). 86% от пациентите са на възраст под 55 години, а 54% от тях са мъже.

Постоянни преобладаващи негативни симптоми се определят като симптоми, продължаващи за период най-малко 6 месеца с високо ниво на негативни симптоми и ниско ниво на позитивни симптоми [PANSS фактор скор за негативни симптоми ≥ 24 , скор ≥ 4 за минимум 2 от 3 PANSS елемента (N1: изравнен афект, N4: липса на воля и N6: бедност на речта) и PANSS фактор скор за позитивни симптоми ≤ 19]. Пациентите с вторични негативни симптоми, като умерени до тежки депресивни симптоми и клинично значими симптоми на паркинсонизъм (ЕПС) са изключени от участие.

Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрение по отношение на промяната спрямо изходното ниво на първичния параметър за ефикасност - PANSS фактор скор за негативни симптоми (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Статистически значима разлика ($p = 0,002$), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 14 нататък (Таблица 2). Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрение по отношение промяната спрямо изходното ниво на вторичния параметър за ефикасност, общ скор по Скалата за личностно и социално функциониране (Personal and Social Performance (PSP)) ($p < 0,001$). Статистически значима разлика ($p < 0,001$), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 10 нататък (Таблица 2).

Разликите в резултатите по скалите за Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impression Severity) ($p = 0,005$) и Подобрение ($p < 0,001$), както и степента на отговор по PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ подобрение на Седмица 26; $p = 0,003$), подкрепят резултатите за първичните и вторичните параметри за ефикасност.

Таблица 2 Обобщение на резултатите от изпитването RGH-188-005

Параметри на ефикасност	Карипразин LS средно	Рисперидон LS средно	Оценена разлика в лечението	95% CI	P-стойност
PANSS-FSNS на изходно ниво	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS на седмица 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS -FSNS CfB до седмица 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общ скор по PSP на изходно ниво	48,8	48,2	-	-	-
Общ скор по PSP на седмица 26	64,0	59,7	-	-	-
Общ скор по PSP CfB до седмица 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = промяна спрямо изходното ниво

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с карипразин за педиатричната популация. Вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Карипразин има два фармакологично активни метаболита със сходна активност като карипразин – дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR). Общата експозиция на карипразин (сумата от карипразин + DCAR и DDCAR) достига 50% от експозицията в стационарно състояние приблизително след 1 седмица при ежедневно прилагане, докато 90% от експозицията в стационарното състояние се достига за 3 седмици. В стационарно състояние експозицията на DDCAR е приблизително два до три пъти по-висока от тази на карипразин, а експозицията на DCAR е приблизително 30% от експозицията на карипразин.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на карипразин не е известна. Карипразин се абсорбира добре след перорално приложение. След многократно приложение пиковите плазмени концентрации на карипразин и неговите основни активни метаболити като цяло се достига приблизително 3-8 часа след прием на дозата.

Приложение на единична доза 1,5 mg карипразин с храна, богата на мазнини (900 до 1 000 калории), не повлияват значително C_{max} или AUC на карипразин ($AUC_{0-\infty}$ се повишава с 12%, C_{max} се понижава с < 5% след хранене спрямо прием на гладно). Ефектът на храната върху експозицията на метаболитите DCAR и DDCAR е също минимален.

Карипразин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Според данните от популационен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение (V/F) е 916 l за карипразин, 475 l за DCAR и 1 568 l за DDCAR, което показва екстензивно разпределение на карипразин и неговите основни активни метаболити. Карипразин и неговите основни активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (96 до 97% за CAR, 94% до 97% за DCAR и 92% до 97% за DDCAR).

Биотрансформация

Метаболизмът на карипразин включва деметилиране (DCAR и DDCAR), хидроксилиране (хидроксикарипразин HCAR) и комбинация от деметилиране и хидроксилиране (хидрокси-дезметилкарипразин HDCAR и хидроксидидезметилкарипразин HDDCAR). Метаболитите HCAR, HDCAR и HDDCAR след това се биотрансформират до техните съответни сулфатни и глюкуронидни конюгати. Чрез деалкилиране и последващо окисление на карипразин се образува допълнителен метаболит дездихлорофенилпиперазинкарипразинова (DDCPPCAR) киселина.

Карипразин се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DCAR и HCAR. DCAR допълнително се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DDCAR и HDCAR. DDCAR допълнително се метаболизира до HDDCAR от CYP3A4.

Карипразин и неговите основни активни метаболити не са субстрати на P-гликопротеин (P-gp), транспортния полипептид на органични аниони 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3), и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Това предполага, че взаимодействието на карипразин с инхибитори на P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP е малко вероятно.

Елиминиране

Елиминирането на карипразин и неговите основни активни метаболити е главно чрез чернодробен метаболизъм. След приложение на 12,5 mg/ден карипразин на пациенти с шизофрения, 20,8% от дозата се екскретира в урината, като карипразин и негови метаболити. Като непроменен карипразин се екскретира 1,2% от дозата в урината и 3,7% от дозата във фекалиите.

Средният терминален полуживот (1 до 3 дни за карипразин и DCAR и 13 до 19 дни за DDCAR) не е показателен за времето необходимо за достигане на стационарно състояние или за понижаването на плазмената концентрация след прекратяване на лечението. При лечението на пациенти на карипразин е по-подходящо използването на ефективното време на полуживот отколкото терминалния полуживот. Ефективният (функционален) плазмен полуживот е приблизително 2 дни за карипразин и DCAR, 8 дни за DDCAR и приблизително една седмица за общия карипразин. Плазмената концентрация на общия карипразин ще се понижи постепенно след прекъсване на приема или спиране на лечението. Плазмената концентрация на общия карипразин се понижава с 50% за приблизително една седмица и с повече от 90% се понижава концентрацията на общия карипразин за приблизително 3 седмици.

Линейност

След повторно приложение плазмената експозиция на карипразин и неговите два основни активни метаболита дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR) се повишават пропорционално в рамките на терапевтичния дозов диапазон от 1,5 до 6 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Направен е популационен фармакокинетичен модел като са използвани данни от пациенти, включени в клинична програма за лечение на шизофрения с карипразин, които са с различна степен на бъбречна функция, включително нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 90 ml/min), както и пациенти с лека (CrCl 60 до 89 ml/min) и умерена степен (CrCl 30 до 59 ml/min) бъбречно увреждане. Не е открита значима връзка между плазмения клирънс на карипразин и креатининовия клирънс.

Карипразин не е оценен при пациенти с тежка степен (CrCl < 30 ml/min) бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Клинично изпитване от 2 части (единична доза 1 mg карипразин [Част А] и дневна доза 0,5 mg карипразин за 14 дни [Част В]) е проведено при пациенти с различна степен на увреждане на чернодробната функция (Клас А и В по Child-Pugh). В сравнение със здрави участници, пациентите с лека или умерена степен чернодробно увреждане имат до около 25% по-висока експозиция (C_{max} и AUC) на карипразин и до около 45% по-ниска експозиция на основните активни метаболити дезметил-карипразин и дидезметилкарипразин, след единична доза 1 mg карипразин или 0,5 mg карипразин за 14 дни.

Експозицията (AUC и C_{max}) на общата активна група (CAR+DCAR+DDCAR) се понижава с 21-22% и 13-15% съответно при лека и умерена степен чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници, ако се вземат предвид несвързаните+свързаните концентрации, докато при несвързаната обща група е изчислено понижение с 12-13% и повишение с 20-25% съответно при пациентите с лека и умерена степен чернодробно увреждане след многократно прилагане на карипразин.

Карипразин не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Възраст, пол и раса

В популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри (AUC и C_{max} на сумата от карипразин и неговите основни активни метаболити) въз основа на възраст, пол и раса. Този анализ включва 2 844 пациенти от различни раси, включващи 536 пациенти на възраст от 50 до 65 години. От тези 2 844 пациенти, 933 са от женски пол (вж. точка 4.2). Данните са ограничени при пациенти в старческа възраст над 65 години.

Тютюнопушене

Тъй като карипразин не е субстрат на CYP1A2, не се очаква тютюнопушенето да повлияе на фармакокинетиката му.

Потенциал на карипразин да повлияе на други лекарствени продукти

При *in vitro* условия карипразин и неговите основни активни метаболити не индуцират ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не са инхибитори на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Карипразин и неговите основни активни метаболити не са инхибитори на транспортерите OATP1B1, OATP1B3, BCRP, органичния катионен транспортер 2 (OCT2) и органичните анионни транспортери 1 и 3 (OAT1 и OAT3) при *in vitro* условия. DCAR и DDCAR също не инхибират транспортера P-гр, въпреки че карипразин е инхибитор на P-гр в червата (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карипразин причинява двустранна катаракта и вторични промени на ретината (отлепване и кистозна дегенерация) при кучета. Експозицията (AUC на общ карипразин) при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) за очна токсичност е 4,2 пъти клиничната AUC експозиция при максималната препоръчителна дневна доза 6 mg/ден при хора. При плъхове албиноси е наблюдавана повишена честота на дегенерация на ретината/атрофия при 2 годишно изпитване с клинично значими експозиции.

Наблюдавана е белодробна фосфолипидоза при плъхове, кучета и мишки (със или без възпаление) и в кортекса на надбъбречната жлеза при кучета при клинично значима експозиция. Наблюдавано е възпаление на белите дробове при кучета при прилагане за 1 година при NOAEL и експозиция, изразена чрез AUC – 2,7 (при мъжки) и 1,7 (при женски) пъти клиничната експозиция над максималната препоръчителна дневна доза при хора. Не е наблюдавано възпаление в края на двумесечен период без прием на лекарство при експозиция 4,2 пъти клиничната експозиция над максималната препоръчителна дневна доза при хора, въпреки че възпаление все още е налично при по-високи дози.

Хипертрофия на кортекса на надбъбречната жлеза е наблюдавана при 4,1 пъти клиничната експозиция на максималната препоръчителна дневна доза при хора, при плъхове (само женски) и при клинично значими плазмени концентрации на общ карипразин при мишки. При кучета е наблюдавана обратима хипертрофия/хиперплазия и вакуолизация/везикулизация на кортекса на надбъбречната жлеза NOAEL 4,2 пъти клинична експозиция над максималната препоръчителна дневна доза.

При женски плъхове е наблюдаван по-нисък фертилитет и по-малко случаи на зачеване при клинично значима експозиция, на база mg/m² телесна повърхност. Не са забелязани ефекти по отношение на мъжкия фертилитет при експозиция до 4,8 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна дневна доза при хора.

Приложението на карипразин при плъхове по време на периода на органогенеза причинява малформации, по-малък брой преживели малки и забавяне в развитието при експозиция на лекарството по-ниска от тази при максималната препоръчителна дневна доза при хора 6 mg/ден. При зайци карипразин причинява токсичност при майката при експозиция 5,8 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна дневна доза при хора.

Приложението на карипразин при бременни плъхове по време на периода на органогенеза, по време на бременност и лактация при клинично значима експозиция, понижава постнаталната преживяемост, теглото при раждане и теглото след отбиване от кърмене при първото поколение малки. Допълнително са наблюдавани бледост, ниска телесна температура и забавено развитие (бъбречните папили не се развили/развили са се слабо и е понижен слуховият отговор при стряскане при мъжки индивиди), при липса на токсичност при майката. Репродуктивната способност при първото поколение малки не е засегната, въпреки че при второто поколение малки също са наблюдавани сходни клинични признаци и по-ниско телесно тегло.

Карипразин и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано (царевично) нишесте
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата (капсула от 1,5 mg)

Титанов диоксид (E 171)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 3 mg)

Алура червено AC (E 129)
Брилянтно синьо FCF (E 133)
Титанов диоксид (E 171)
Жълт железен оксид (E 172)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 4,5 mg)

Алура червено AC (E 129)
Брилянтно синьо FCF (E 133)
Титанов диоксид (E 171)
Жълт железен оксид (E 172)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 6 mg)

Брилянтно синьо FCF (E 133)
Алура червено AC (E 129)
Титанов диоксид (E 171)
Желатин

Печатно мастило (черно: капсули от 1,5 mg, 3 mg и 6 mg)

Шеллак
Черен железен оксид (E 172)
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

Печатно мастило (бяло: капсула от 4,5 mg)

Шеллак
Титанов диоксид (E 171)
Пропиленгликол
Симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен твърд блистер от PVC/PE/PVDC, топлинно запечатан с твърдо алуминиево фолио, опакован в съгваема картонена кутия.

Reagila 1,5 mg и Reagila 3 mg твърди капсули

Картонената опаковка съдържа 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Reagila 4,5 mg и Reagila 6 mg твърди капсули

Картонената опаковка съдържа 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/001-040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

13 юли 2017 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 1,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също алура червено АС (Е129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също Алура червено АС (E129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 4,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също Алура червено АС (E129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 6 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Reagila 3 mg твърди капсули

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Reagila 6 mg твърди капсули

карипразин (cariprazine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila
3. Как да приемате Reagila
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Reagila
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва

Reagila съдържа активното вещество карипразин, което е от групата лекарства, наречени антипсихотици. Използва се за лечение на възрастни с шизофрения.

Шизофренията е заболяване, което се характеризира със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи неща (халюцинации) подозрителност, погрешни убеждения, несвързан говор, поведенческо и емоционално изравняване.

Хората с това заболяване могат също да се чувстват депресирани, да изпитват вина, тревожност, напрегнатост или да са неспособни да започват или завършват планирани действия, да нямат желание да говорят, да имат липса на емоционален отговор в ситуация, която предизвиква емоции при други хора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila

Не приемайте Reagila:

- ако сте алергични към карипразин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате лекарства, използвани за лечение на:
 - хепатит, причинен от вируса на хепатит С (лекарства, съдържащи боцепревил и телапревил);
 - бактериални инфекции (лекарства, съдържащи кларитромицин, телитромицин, еритромицин и нафцилин);
 - туберкулоза (лекарства, съдържащи рифампицин)
 - инфекция с ХИВ (лекарства, съдържащи кобицистат, индинавир, нелфинавир,

- ритонавир, саквинавир, ефавиренц и етравирин)
- гъбични инфекции (лекарства, съдържащи интраконазол, позаконазол, вориконазол и флуконазол);
- синдром на Кушинг – когато тялото произвежда излишно количество кортизол (лекарства, съдържащи кетоконазол)
- депресия (лечение с билки, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и лекарства, съдържащи нефазодон);
- епилепсия и припадъци (лекарства, съдържащи карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин);
- сърдечни заболявания (лекарства, съдържащи дилтиазем и верапамил)
- сънливост (лекарства, съдържащи модафинил);
- повишено кръвно налягане в белите дробове (лекарства, съдържащи бозентан).

Предупреждения и предпазни мерки

Консултирайте се с Вашия лекар веднага:

- ако мислите или чувствате, че ще се самонараните или самоубиете. Мисли за самоубийство и извършване на самоубийство са по-вероятни в началото на лечението.
- ако имате комбинация от повишена температура, изпотяване, учестено дишане, мускулна скованост, замаяност или сънливост (може да са признаци на невролептичен малигнен синдром).

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Reagila или по време на лечение, ако:

- някога сте изпитвали или започнете да изпитвате безпокойство или невъзможност да стоите на едно място. Тези симптоми могат да се появят скоро след започване на лечението с Reagila. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи;
- някога сте имали или сега се появят необичайни, неволеви движения, предимно на езика или лицето. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи.
- нарушение на зрението. Вашият лекар ще Ви посъветва да се консултирате с офталмолог;
- Вие имате или някой от Вашето семейство е имал нарушение на сърдечния ритъм (включително така нареченото удължаване на QT интервала, което се вижда при ЕКГ), кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, тъй като те може да причинят или влошат тази промяна в ЕКГ;
- имате високо или ниско кръвно налягане, имате сърдечносъдово заболяване. Вашият лекар ще е необходимо да проверява кръвното Ви налягане редовно;
- имате замаяност при изправяне поради рязко спадане на кръвното налягане, което може да доведе до припадък;
- Вие или някой от Вашето семейство сте имали в миналото кръвни съсиреци, тъй като лекарствата за шизофрения са свързани с образуване на кръвни съсиреци;
- сте преживели инсулт, особено ако сте в старческа възраст или знаете, че имате други рискови фактори за инсулт. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви признаци на инсулт;
- имате деменция (загуба на памет и други психични проблеми) особено ако сте в старческа възраст;
- имате болест на Паркинсон;
- ако имате диабет или рискови фактори за диабет (напр. затлъстяване или някой Ваш близък роднина е с диабет). Вашият лекар ще проверява редовно кръвната Ви захар, тъй като тя може да се повиши при прием на Reagila. Признаците на високи нива на кръвна са прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит и чувство на слабост;
- в миналото сте имали гърчове (припадъци) или епилепсия.

Повишаване на телесното тегло

Reagila може да причини значително повишаване на телесното тегло, което може да повлияе на здравето Ви. Затова Вашият лекар редовно ще проверява теглото Ви.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат Reagila и поне 10 седмици след спиране на лечението. Ако приемате хормонални контрацептиви, трябва да използвате също, и някой от така наречените, бариерни методи за контрацепция (напр. презерватив или диафрагма) (Вижте също точка „Бременност и кърмене“).

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години поради липса на данни при такива пациенти.

Други лекарства и Reagila

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Не трябва да приемате определени лекарства заедно с Reagila (вижте точка „Не приемайте Reagila“).

При прием на Reagila заедно с някои лекарства може да е необходимо да се коригира дозата на Reagila или дозата на другите лекарства. Това са лекарства, които се използват за лечение на сърдечни заболявания, съдържащи дигоксин, лекарства за разреждане на кръвта, съдържащи дабигатран, или лекарства, които засягат умствените функции.

Ако използвате хормонална контрацепция, трябва да използвате също, и някой от така наречените, бариерни методи за контрацепция (вижте точка „Бременност и кърмене“ по-долу).

Reagila с храна, напитки и алкохол

Не трябва да консумирате сок от грейпфрут по време на лечението с Reagila.

При прием на Reagila трябва да се избягва консумирането на алкохол.

Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Reagila. Дори и след спиране на лечението, трябва да се използва контрацепция най-малко 10 седмици след приема на последната доза Reagila. Причината е, че лекарството остава в тялото Ви известно време след приема на последната доза. Ако използвате хормонални средства против забременяване, трябва да използвате също, и някой от така наречените, бариерни методи за контрацепция (напр. презерватив или диафрагма). Посъветвайте се с Вашия лекар относно подходящия избор на средства против забременяване.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, освен по указание на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар реши, че трябва да приемате това лекарство по време на бременност, той ще наблюдава Вашето бебе след раждането, тъй като следните симптоми може да се появят при новородени бебета, чиито майки са приемали това лекарство през последния триместър (последните три месеца) от бременността:

- треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, превъзбуда, проблеми с дишането, затруднено хранене .

Ако Вашето бебе получи някой от тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите през периода на прием на Reagila, тъй като не може да бъде изключен риск за бебето. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Съществува минимален или умерен риск това лекарство да повлияе способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение може да изпитате сънливост, замаяност и проблеми със зрението (вж. точка 4). Не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не установите дали това лекарство Ви влияе неблагоприятно.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg твърди капсули съдържа Алура червено АС (E129).

Алура червено АС е оцветител, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Reagila

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната начална доза е 1,5 mg веднъж дневно, приемана през устата. След това Вашият лекар може постепенно да коригира дозата Ви на стъпки по 1,5 mg в зависимост от това, как Ви действа лечението.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 6 mg.

Приемайте Reagila по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Ако приемате другото лекарство за шизофрения, преди да започнете прием на Reagila, Вашият лекар ще прецени дали да спрете постепенно или веднага приема на другото лекарство за шизофрения и каква да бъде дозата на Reagila. Вашият лекар също ще Ви каже какво да правите, ако преминавате от Reagila към друго лекарство.

Пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми

Ако страдате от сериозни бъбречни или чернодробни проблеми, Reagila може да не е подходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар.

Старческа възраст

Вашият лекар внимателно ще избере подходящата за Вас доза.

Reagila не трябва да приема от пациенти в старческа възраст с деменция (загуба на памет).

Ако сте приели повече от необходимата доза Reagila

Ако сте приели повече от предписаната от Вашия лекар доза Reagila или например, дете е приело погрешка Reagila, свържете се с Вашия лекар или отидете веднага до най-близката болница, като вземете опаковката от лекарството със себе си. Може да се почувствате замаяни поради ниско кръвно налягане или да имате необичайно сърцебиене, сънливост, умора или необичайни движения на тялото, като и затруднение да стоите в изправено положение или да ходите.

Ако сте пропуснали да приемете Reagila

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако е приближило времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и продължете да приемате лекарството както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако пропуснете две или повече дози, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Reagila

Ако спрете да приемате това лекарство, ще загубите ефекта от него. Дори и да се чувствате по-добре, не променяйте и не спирайте приема на дневната доза Reagila, освен ако Вашият лекар не Ви е казал, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар **веднага**, ако имате:

- тежка алергична реакция, която се проявява като повишена температура, подуване на устата, лицето, устните или езика, задух, сърбеж, кожен обрив и, понякога, рязко спадане на кръвното налягане (*Редки нежелани реакции*)
- комбинация от повишена температура, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост. Това могат да са признаци на т.нар. невролептичен малигнен синдром (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- необясними мускулни болки, мускулни спазми или мускулна слабост. Това може да са признаци на мускулно увреждане, което може да предизвика много сериозни бъбречни проблеми (*Редки нежелани реакции*)
- симптоми, свързани с кръвни съсиреци във вените, по-специално на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които по кръвоносните съдове могат да достигнат белите дробове, като причинят болка в гърдите и затруднено дишане (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- мисли и усещане, че ще се нараните или самоубиете, опит за самоубийство (*Нечести нежелани реакции*)

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- чувство на безпокойство и невъзможност да се стои на едно място
- паркинсонизъм -заболяване с много различни симптоми, които включват намалени или забавени движения, забавен мисловен процес, конвулсии при сгъване на крайниците (ригидност тип „зъбно колело”), влачене на краката, треперене, намалена или липсваща промяна в изражението на лицето, скованост на мускулите, лигавене

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност
- сънливост, затруднено заспиване, необичайни сънища, кошмари, ходене на сън
- замаяност
- неволеви усукващи се движения и странни пози
- прекомерно скърцане със зъби или стискане на челюстите, лигавене, постоянно примигване в отговор на почукване по челото /необичаен рефлекс/, двигателни проблеми, нарушено движение на езика (това се наричат екстрапирамидни симптоми)
- замъглено виждане
- високо кръвно налягане
- бърз, неравномерен пулс
- понижен или повишен апетит
- гадене, повръщане, запек
- повишено телесно тегло
- умора
- **следните нежелани реакции може да се наблюдават при лабораторни изследвания:**
 - ° повишени чернодробни ензими
 - ° повишени нива на креатин фосфокиназата в кръвта
 - ° необичайни нива на липидите (напр. холестерол и/или масти) в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- депресия

- внезапна и силна обърканост
- усещане за световъртеж
- неприятно, необичайно усещане при допир
- замаяност, липса на енергия или липса на интерес към извършване на дейности
- неволеви движения, най-често на езика или лицето. Това може да се случи след кратък или продължителен прием на лекарството.
- намалено или повишено сексуално желание, проблеми с ерекцията
- дразнене на окото, повишено налягане в окото, нарушено зрение
- проблеми при фокусирането, когато се гледа на надалеч или наблизо
- понижено кръвно налягане
- отклонения в резултатите от ЕКГ, необичайни нервни импулси в сърцето
- бавен, неравномерен сърдечен ритъм
- хълцане
- стомашни киселини
- жажда
- болка при уриниране
- необичайна честота на уриниране и обем на отделената урина
- сърбеж, обрив
- захарен диабет
- следните нежелани реакции може да се наблюдават в резултатите от лабораторни изследвания:
 - необичайни нива на натрий в кръвта
 - повишени нива на глюкоза в кръвта (кръвна захар), повишен жлъчен пигмент (билирубин) в кръвта
 - анемия (намалено ниво на червените кръвни клетки)
 - повишени нива на вид бели кръвни клетки
 - понижено ниво на тироидния стимулиращ хормон (TSH) в кръвта

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гърчове
- загуба на памет, загуба на говор
- очен дискомфорт при ярка светлина
- помътняване на лещата на окото, което води до намалено зрение (катаракта)
- затруднено преглъщане
- понижени нива на вид бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи към инфекции
- намалена функция на щитовидната жлеза

С неизвестна честота (честотата не може да се установи въз основа на наличните данни)

- възпаление на черния дроб (болка в горната дясна част на корема, пожълтяване на очите и кожата, слабост, повишена температура)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Reagila

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до” и EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Reagila

- Активното вещество е карипразин.
Reagila 1,5 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.
Reagila 3 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.
Reagila 4,5 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.
Reagila 6 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.

- Другите съставки са:
Reagila 1,5 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, титанов диоксид (E 171), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид).

Reagila 3 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, алура червено AC (E 129), брилянтно синьо FCF (E 133), титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид).

Reagila 4,5 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, алура червено AC (E 129), брилянтно синьо FCF (E 133), титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172), желатин, бяло печатно мастило (шеллак, титанов диоксид (E 171), пропиленгликол, симетикон).

Reagila 6 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, брилянтно синьо FCF (E 133), алура червено AC (E 129), титанов диоксид (E 171), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид).

Как изглежда Reagila и какво съдържа опаковката

- Reagila 1,5 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3mm) с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 1.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.
- Reagila 3 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3mm) със зелено непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 3” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

- Reagila 4,5 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, „размер 4” (с дължина приблизително 14,3mm) със зелено непрозрачно капаче и зелено непрозрачно тяло, с отпечатан с бяло мастило надпис “GR 4.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.
- Reagila 6 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, „размер 3” (с дължина приблизително 15,9mm) с виолетово непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 6” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Капсулите са опаковани в прозрачен твърд блистер от PVC/PE/PVDC, топлинно запечатан с твърдо алуминиево фолио. Блистерите са опаковани в картонена кутия.

Reagila 1,5 mg и Reagila 3 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Reagila 4,5 mg и Reagila 6 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Recordati BVBA
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Norge

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

Ελλάδα

Österreich

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 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна и актуална информация за това лекарство е налична при сканиране на QR кода по-долу и този на външната опаковка с мобилен телефон.

Същата информация може да се намери също на следния интернет адрес URL: www.reagila.com

‘**Да бъде включен QR код**’ + www.reagila.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.