

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg kovat kapselit
Reagila 3 mg kovat kapselit
Reagila 4,5 mg kovat kapselit
Reagila 6 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.

Reagila 3 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 0,0003 mg alluranpunainen AC:tä (E 129).

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 0,0008 mg alluranpunainen AC:tä (E 129).

Reagila 6 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 0,0096 mg alluranpunainen AC:tä (E 129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

Koon 4 (pituus noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa valkoinen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 1.5” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.

Reagila 3 mg kovat kapselit

Koon 4 (pituus noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa vihreä läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 3” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

Koon 4 (pituus noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa vihreä läpinäkymätön kansiosa ja vihreä läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 4.5” valkoisella musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.

Reagila 6 mg kovat kapselit

Koon 3 (pituus noin 15,9 mm) kova liivatekapseli, jossa purppuranpunainen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 6” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reagila on tarkoitettu aikuispotilaiden skitsofrenian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Karipratsiinin suositeltu aloitusannos on 1,5 mg kerran vuorokaudessa. Sen jälkeen annosta voidaan nostaa hitaasti 1,5 mg:n lisäyksin 6 mg:n enimmäisvuorokausiannokseen asti, jos tarpeen. Pienintä vaikuttavaa annosta käytetään ylläpito-hoidossa hoitavan lääkärin kliinisen harkinnan mukaisesti. Karipratsiinin pitkän puoliintumisajan ja aktiivisten metaboliittien vuoksi annoksen muutokset näkyvät pitoisuuksissa plasmassa kokonaan vasta useiden viikkojen kuluttua. Potilaita täytyy tarkkailla haittavaikutusten ja hoitovasteen osalta useiden viikkojen ajan karipratsiinihoidon aloittamisen ja jokaisen annosmuutoksen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Vaihtaminen toisesta psykoosilääkkeestä karipratsiiniin

Toinen psykoosilääke vaihdetaan ristikkäin titraamalla karipratsiiniin siten, että aiempi hoito lopetetaan asteittain samalla, kun karipratsiinihoito aloitetaan.

Vaihtaminen karipratsiinista toiseen psykoosilääkkeeseen

Kun vaihdetaan karipratsiinista toiseen psykoosilääkkeeseen, asteittaista ristikkäistitrausta ei tarvita. Hoito uudella psykoosilääkkeellä aloitetaan sen pienimmällä annoksella, kun karipratsiinihoito lopetetaan. On otettava huomioon, että karipratsiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuus plasmassa vähenee 50 % noin 1 viikon kuluessa (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] \geq 30 ml/min ja $<$ 89 ml/min). Karipratsiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl $<$ 30 ml/min). Karipratsiinia ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 5–9). Karipratsiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan

vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 10–15). Karipratsiinia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Saatavilla olevat tiedot karipratsiinilla hoidetuista iäkkäistä ≥ 65 -vuotiaista potilaista eivät riitä osoittamaan, eroaako vaste nuoremmista potilaista (ks. kohta 5.2). Iäkkäiden potilaiden annos täytyy valita varovaisemmin.

Pediatriset potilaat

Karipratsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Reagila otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aina samaan aikaan päivästä joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen

Itsemurha-alttiuden (itsemurha-ajatusten, itsemurhayrityksen ja itsemurhan tekemisen) mahdollisuus liittyy olennaisesti psykoottisiin sairauksiin, ja sitä raportoidaan yleensä pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai vaihtamisen jälkeen. Riskiryhmään kuuluvia potilaita on seurattava tarkoin psykoosilääkehoidon aikana.

Akatisia, levottomuus

Akatisia ja levottomuus on yleinen psykoosilääkkeiden haittavaikutus. Akatisia on liikehäiriö, jolle on tyypillistä sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve olla jatkuvassa liikkeessä, samoin kuin sellaiset toiminnot kuten keinuminen seistessä tai istuessa, paikallaan tamppaaminen, ja jalkojen edestakaisin ristiminen istuessa. Koska karipratsiini aiheuttaa akatisia ja levottomuutta, sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on jo akatisian oireita tai taipumus niihin. Akatisia kehittyy hoidon alkuvaiheessa. Siksi tiivis tarkkailu hoidon ensimmäisessä vaiheessa on tärkeää. Akatisia voidaan ehkäistä titraamalla annosta hitaasti ylöspäin; hoitokeinoja ovat karipratsiinin annoksen pienentäminen tai EPS-estolääkitys. Annosta voidaan muuttaa yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.8).

Tardiivi dyskinesia

Tardiivi dyskinesia on oireyhtymä, joka koostuu mahdollisesti pysyviksi jäävistä, rytmikkäistä, tahattomista pääasiassa kielen ja/tai kasvojen liikkeistä, joita psykoosilääkehoitoa saaville potilaille voi kehittyä. Jos karipratsiinihoitoa saavalla potilaalla havaitaan tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Parkinsonin tauti

Jos Parkinsonin tautia sairastaville potilaille määrätään psykoosilääkkeitä, ne saattavat pahentaa potilaan perustautia ja siten Parkinsonin taudin oireita. Lääkärin pitää siis arvioida hoidon riskit sen hyötyihin nähden määrätessään karipratsiinia potilaille, joilla on Parkinsonin tauti.

Silmäoireet/kaihi

Karipratsiinin prekliinisissä tutkimuksissa koirilla havaittiin linssin samentumista/kaihia (ks. kohdat 4.8 ja 5.3). Ihmisille tehdyissä tutkimuksissa havaittujen linssimuutosten/kaihien ja karipratsiinin käytön välillä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan syy-yhteyttä. Joka tapauksessa potilaita, joille kehittyy mahdollisesti kaihiin liittyviä oireita, on ohjattava silmätutkimuksiin ja heidän hoitonsa jatkaminen on arvioitava uudelleen.

Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS)

Maligniksi neuroleptioireyhtymäksi kutsuttua, mahdollisesti kuolemaan johtavaa oireyhtymää, on raportoitu psykoosilääkehoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita ovat hyvin korkea kuume, lihasjäykkyys, kohonneet kreatiinifosfokinaasiarvot seerumissa, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epätasapainoon viittaavat oireet (epäsäännöllinen sydämen syke tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita oireita voivat olla myoglobinuria (rabdomyolyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai löydöksiä, tai jos hänellä esiintyy selittämätöntä korkeaa kuumea, johon ei liity muita malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä oireita, karipratsiinin käyttö on keskeytettävä heti.

Kouristuskohtaukset

Karipratsiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut kouristuskohtauksia tai joilla on jokin kouristuskynnystä mahdollisesti alentava tila.

Iäkkäät dementiapotilaat

Karipratsiinia ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla, eikä iäkkäiden dementiapotilaiden hoitamista sillä suositella yleisen kuolleisuuden riskin suurenemisen vuoksi.

Aivoverisuonitapahtumien riski

Satunnaistetuissa lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui dementiapotilaita, havaittiin noin 3-kertaiseksi suurentunut aivoverisuoniin liittyvien haittavaikutusten riski, kun käytettiin eräitä epätyypillisiä psykoosilääkkeitä. Tämän suurentuneen riskin mekanismi ei ole tiedossa. Riskin suurenemista ei voida sulkea pois muiden psykoosilääkkeiden tai muiden potilasryhmien osalta. Karipratsiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

Kardiovaskulaariset häiriöt

Verenpaineen muutokset

Karipratsiini voi aiheuttaa sekä ortostaattista hypotensiota että hypertensiota (ks. kohta 4.8). Karipratsiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan verenpaineen muutoksille altistava kardiovaskulaarinen sairaus. Verenpainetta on seurattava.

EKG-muutokset

Psykoosilääkehoitoa saavien potilaiden QT-aika saattaa pidentyä. QT-ajan pitenemistä arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa karipratsiinin ei havaittu pidentävän QT-aikaa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vain joitakin, ei-vakavia QT-ajan pitenemisiä karipratsiinia käytettäessä (ks. kohta 4.8). Näin ollen karipratsiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla tiedetään olevan kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai joita hoidetaan lääkevalmisteilla, jotka saattavat aiheuttaa QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 5.1.).

Laskimotromboembolia

Laskimotukoksia on raportoitu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Koska psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankinnaisia laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, laskimotromboemolian kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen karipratsiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja niitä ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Hyperglykemia ja diabetes

Seerumin glukoosipitoisuuksia pitää seurata, jos potilaalla on varmistettu diabetesdiagnoosi tai diabeteksen riskitekijöitä (kuten lihavuus tai diabeteksen esiintyminen suvussa), ja potilas aloittaa hoidon epätyypillisillä psykoosilääkkeillä. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sokeritasapainoon liittyviä haittavaikutuksia karipratsiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä karipratsiinihoidon aikana ja vähintään 10 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Systemisesti toimivaa hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää lisätä ehkäisyyn myös estemenetelmä.

Painon muutos

Karipratsiinin käytön yhteydessä on havaittu merkittävää painon nousua. Potilaiden painoa on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

Kovat 3 mg:n, 4,5 mg:n ja 6 mg:n Reagila-kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E 129), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset karipratsiiniin

Karipratsiini ja sen tärkeimmät aktiiviset metaboliitit, desmetyylikaripratsiini (DCAR) ja didesmetyylikaripratsiini (DDCAR) metaboloituvat pääasiallisesti CYP3A4:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP2D6:n vaikutuksesta.

CYP3A4:n estäjät

Ketokonatsoli, voimakas CYP3A4:n estäjä, kaksinkertaisti kokonaisaltistuksen karipratsiinille (karipratsiinin ja sen aktiivisten metaboliittien summa plasmassa), kun lääkevalmisteita annettiin samanaikaisesti lyhyen aikaa (4 päivää), huomioiden sekä vapaa että vapaa ja sitoutunut fraktio. Karipratsiinin aktiivisten metaboliittien pitkän puoliintumisajan takia on oletettavissa, että kokonaiskaripratsiinin määrä plasmassa suurenee entisestään, jos lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti pitemmän aikaa. Tästä syystä karipratsiinin anto samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, klaritromysiini, kobisistaatti, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, verapamiili) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Greippimehun juomista on vältettävä.

CYP3A4:n induktorit

Karipratsiinin käyttö samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa voi vähentää kokonaiskaripratsiinialtistusta merkittävästi. Karipratsiinin käyttö samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

CYP2D6:n estäjät

CYP2D6-välitteisellä reitillä on vähäinen osuus karipratsiinin metaboliassa, tärkein reitti on CYP3A4-välitteinen (ks. kohta 5.2). Näin ollen CYP2D6:n estäjillä ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellista vaikutusta karipratsiinin metaboliaan.

Karipratsiinin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

Karipratsiini on P-gp:n estäjä *in vitro* suurimmalla teoreettisella pitoisuudellaan suolessa. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta täysin, mutta P-gp:n substraattien, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten dabigatranin ja digoksiinin, samanaikainen käyttö saattaa edellyttää tehostettua seurantaa ja annoksen muuttamista.

Hormonaalinen ehkäisy

Tällä hetkellä ei tiedettä, heikentääkö karipratsiini systeemisen hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Systeemistä hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää lisätä ehkäisyyn myös estemenetelmä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Koska karipratsiini ensisijaisesti vaikuttaa keskushermostoon, Reagila-valmisteen käytössä yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden ja alkoholin kanssa on oltava varovainen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy välttää raskaaksi tuleamista Reagilan käytön aikana. Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 10 viikon ajan viimeisen Reagila-annoksen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö karipratsiini systeemisesti toimivan hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Systeemistä hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää siksi lisätä ehkäisyyn myös estemenetelmä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja karipratsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten kehitysepämuodostumia rotilla (ks. kohta 5.3).

Reagila-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Karipratsiinihoidon lopettamisen jälkeen on käytettävä ehkäisyä vähintään 10 viikon ajan, koska aktiiviset fraktiot eliminoituvat elimistöstä hitaasti.

Psykoosilääkkeille (myös karipratsiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja vieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voivat vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus ja syömishäiriöt. Näiden komplikaatioiden vaikeusaste on vaihdellut. Joissakin tapauksissa oireet ovat hävinneet itsestään, ja joissakin tapauksissa vastasyntyneet ovat tarvinneet hoitoa teho-osastolla ja pidempiaikaista sairaalahoitoa. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit ihmisen rintamaitoon. Karipratsiini ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava karipratsiinihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Karipratsiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa rotilla havaittiin, että naaraiden hedelmällisyys ja hedelmöittymisprosentti laskivat (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Karipratsiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita pitää varoittaa riskialttiiden koneiden, mukaan lukien moottoriajoneuvojen, käytöstä siihen asti, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, että Reagila-hoito ei vaikuta näihin toimintoihin haitallisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Karipratsiinin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia annosalueella 1,5–6 mg olivat akatisia (19 %) ja parkinsonismi (17,5 %). Haittavaikutusten vaikeusaste oli useimmiten lievä tai keskivaikea.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat skitsofreniaa koskevien karipratsiinitutkimusten yhdistettyihin tietoihin, on esitetty taulukossa elinjärjestelmäluokituksen ja suositeltujen termien mukaan.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan yleisin haittavaikutus ensin seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Skitsofreniapotilailla ilmenneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Esiintyvyys tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys	
Umpieritys			Kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pienentynyt pitoisuus veressä	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu Vähentynyt ruokahalu Lisääntynyt ruokahalu Dyslipidemia	Poikkeava veren natriumpitoisuus Suurentunut verensokeripitoisuus Diabetes		
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt ¹ Ahdistuneisuus	Itsemurhakäyttäytyminen Delirium		

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintyvyyden tuntematon
			Masennus Heikentynyt libido Voimistunut libido Erektiohäiriö		
Hermosto	Akatisia ² Parkinsonismi ³	Sedaatio Heitehuimaus Dystonia ⁴ Muut ekstrapyramidaalihäiriöt ja liikehäiriöt ⁵	Letargia Tuntohäiriö Dyskinesia ⁶ Tardiivi dyskinesia	Kohtausoireet / kouristukset Muistinmenetykset Afasia	Maligni neuroleptioireyhtymä
Silmät		Hämärtyneet näkö	Silmä-ärsytys Kohonnut silmänpaine Akkommodaatiohäiriö Heikentynyt näöntarkkuus	Valonarkuus Kaihi	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takyarytmia	Sydämen johtumishäiriö Bradyarytmia Pidentynyt QT-aika EKG:ssä Poikkeava T-aalto EKG:ssä		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nikotus		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi Ummetus Oksentelu	Ruokatorven refluksitauti	Dysfagia	
Maksa ja sappi		Maksaentsyymien pitoisuuden suureneminen	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen		Toksinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset			Kutina Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Veren kreatiini-kinasi-pitoisuuden suureneminen		Rabdomyolyytti	
Munuaiset ja virtsatie			Dysuria Tiheä virtsaaminen		

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintyvyyden tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Jano		

¹Unihäiriöt: unettomuus, poikkeavat unet/painajaiset, uni-valvetrytmin häiriö, dyssomnia, hypersomnia, iltayön unettomuus (nukahtamisvaikeus), katkonaisena nukkumisena tai keskiyön tunteina esiintyvä unettomuus, painajaiset, unihäiriö, unissakävely, aamuyön unettomuus.

²Akatisia: akatisia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, levottomuus.

³Parkinsonismi: akinesia, bradykinesia, bradyfrenia, hammasratasjäykkyys, ekstrapyramidaalinen häiriö, kävelyhäiriö, hypokinesia, niveljäykkyys, vapina, ilmeköyhyys, lihasjäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, niskajäykkyys, parkinsonismi.

⁴Dystonia: luomikouristus, dystonia, lihaskireys, suun ja leuan dystonia, kierokaula, leukalukko.

⁵Muut ekstrapyramidaalioireet ja liikehäiriöt: tasapainohäiriö, hampaiden narskuttelu, kuolaaminen, dysartria, kävelyn poikkeavuus, epänormaali glabellaheijaste, heijasteiden heikkous, liikehäiriö, levottomat jalat -oireyhtymä, syljen liikaeritys, kielen liikehäiriö.

⁶Dyskinesia: koreoatetoosi, dyskinesia, kasvojen vääntely, okulogyryinen kriisi, kielen työntyminen esiin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mykiön samentuma/kaihi

Ei-kliinisissä karipratsiinitutkimuksissa havaittiin kaihin kehittymistä (ks. kohta 5.3). Näin ollen kaihin kehittymistä seurattiin tarkasti rakolamppututkimuksella kliinisissä tutkimuksissa, joista kaihipotilaat oli suljettu pois. Skitsofreniaa koskevassa karipratsiinin kliinisessä kehitysohjelmassa ilmoitettiin harvoista kaihitapauksista, ja näihin liittyi mykiön vähäistä samentumista ilman näkökyvyn heikkenemistä (13/3192; 0,4 %). Joillakin näistä potilaista oli sekoittavia tekijöitä. Yleisimmin ilmoitettu silmän haittatapahtuma oli näön hämärtyminen (plasebo: 1/683; 0,1 %, karipratsiini: 22/2048; 1,1 %).

Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireita havaittiin 27 % karipratsiinilla, 11,5 % plasebolla, 30,7 % risperidonilla ja 15,1 % aripipratsolilla hoidetuilla potilailla. Akatisiaa ilmoitettiin 13,6 % karipratsiinilla, 5,1 % plasebolla, 9,3 % risperidonilla ja 9,9 % aripipratsolilla hoidetuista potilaista. Parkinsonismia esiintyi 13,6 % karipratsiinilla, 5,7 % plasebolla, 22,1 % risperidonilla ja 5,3 % aripipratsolilla hoidetuista potilaista. Dystoniaa havaittiin 1,8 % karipratsiinilla, 0,2 % plasebolla, 3,6 % risperidonilla ja 0,7 % aripipratsolilla hoidetuista potilaista.

Pitkäaikaisessa kontrolloidussa tutkimuksessa ylläpito-hoidon tehosta ekstrapyramidaalioireiden esiintyvyyden oli 13,7 % karipratsiiniryhmässä verrattuna 3,0 %:iin plaseboa saaneista potilaista. Akatisiaa ilmoitettiin 3,9 % karipratsiinilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,0 %:iin plaseboa saaneista potilaista. Parkinsonismia oli 7,8 %:lla karipratsiiniryhmässä ja 1,0 %:lla plaseboryhmässä.

Negatiivisten oireiden tutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita ilmoitettiin 14,3 %:lla karipratsiiniryhmässä ja 11,7 % risperidonilla hoidetuista potilaista. Akatisiaa ilmoitettiin 10,0 % karipratsiinilla hoidetuista potilaista ja 5,2 %:lla risperidoniryhmässä. Parkinsonismia havaittiin 5,2 % karipratsiinilla ja 7,4 % risperidonilla hoidetuista potilaista. Useimmat ekstrapyramidaalioireiden tapaukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja ne pystyttiin hoitamaan tavallisilla EPS-oireiden hoitoon tarkoitetuilla lääkkeillä. Tutkimushoidon lopettaminen ekstrapyramidaalioireisiin liittyvien haittavaikutusten takia oli vähäistä.

Laskimotromboembolia (VTE)

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimotukoksia, keuhkoveritulppia ja syviä laskimotukoksia – niiden yleisyys on tuntematon.

Kohonneet maksan transaminaasiarvot

Kohonneita maksan transaminaasiarvoja (ALAT, ASAT) havaitaan usein psykoosilääkehoidon aikana. Karipratsiinin kliinisissä tutkimuksissa ALAT- ja ASAT-arvojen nousua lääkehaittavaikutuksena esiintyi 2,2 % karipratsiinilla, 1,6 % risperidonilla ja 0,4 % plasebolla hoidetuista potilaista. Yhdelläkään karipratsiinilla hoidetuista potilaista ei havaittu minkäänlaista maksan vaurioitumista.

Painon muutokset

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa karipratsiiniryhmässä havaittiin hieman suurempaa keskimääräistä painon nousua (1 kg) verrattuna plaseboryhmään (0,3 kg). Pitkäaikaisessa tutkimuksessa ylläpito-hoidon tehosta ei painossa tapahtunut kliinisesti merkittävää muutosta lähtötasosta hoidon päättymiseen (1,1 kg karipratsiinilla ja 0,9 kg plasebolla). Tämän tutkimuksen 20 viikon pituisen avoimen karipratsiinihoidon vaiheessa 9,0 % potilaista sai kliinisesti mahdollisesti merkittävän painonnousun (määritelmän mukaan ≥ 7 %:n nousu). Tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa 9,8 %:lla potilaista, jotka jatkoivat karipratsiinihoidoa, oli kliinisesti mahdollisesti merkittävää painonnousua verrattuna 7,1 %:iin potilaista, jotka oli satunnaistettu plaseboon 20 viikon avoimen karipratsiinihoidon jälkeen. Negatiivisten oireiden tutkimuksessa painon keskimääräinen muutos oli -0,3 kg karipratsiinilla ja +0,6 kg risperidonilla. Kliinisesti mahdollisesti merkittävää painonnousua havaittiin 6 %:lla karipratsiiniryhmässä ja 7,4 %:lla risperidoniryhmässä.

QT-ajan piteneminen

Karipratsiinilla ei havaittu QT-ajan pitenemistä plaseboon verrattuna kliinisessä tutkimuksessa, joka oli suunniteltu arvioimaan QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 5.1). Toisissa kliinisissä tutkimuksissa karipratsiinin on raportoitu aiheuttaneen vain joitakin, ei-vakavia QT-ajan pitenemisiä. Pitkäaikaisen avoimen hoitajakson aikana 3 potilaalla (0,4 %) oli QTcB > 500 ms, joista yhdellä oli myös QTcF > 500 ms. QTcB:ssä > 60 ms pidentyminen lähtötasosta havaittiin 7 potilaalla (1 %) ja QTcF:ssä 2 potilaalla (0,3 %). Pitkäkestoisen, ylläpito-hoidon tehoa koskevan tutkimuksen avoimen vaiheen aikana QTcB:n > 60 ms pidentyminen lähtötilanteesta havaittiin 12 potilaassa (1,6 %) ja QTcF:ssä 4 potilaassa (0,5 %). Kaksoissokkoutetun jakson aikana QTcB:n > 60 ms pidentymistä lähtötilanteesta havaittiin 3 karipratsiinilla hoidetussa potilaassa (3,1 %) ja 2 lumelääkkeellä hoidetussa potilaassa (2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yhden potilaan on raportoitu saaneen vahingossa akuutin yliannoksen (48 mg/vrk). Potilaalla ilmeni ortostaasia ja sedaatiota. Potilas toipui täysin samana päivänä.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimena, happihoito ja ventilaatio, sekä oireiden mukainen hoito. Sydämen ja verenkierron seuraaminen on aloitettava heti, ja siihen pitää kuulua jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Jos vaikeita ekstrapyramidaalioireita ilmenee, potilaalle pitää antaa antikolinergisiä lääkevalmisteita. Koska karipratsiini sitoutuu voimakkaasti plasman

proteiineihin, hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa. Lääkärin on valvottava ja seurattava potilasta tiiviisti, kunnes tämä toipuu. Karipratsiinille ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX15.

Vaikutusmekanismi

Karipratsiinin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Karipratsiinin hoitovaikutus saattaa kuitenkin syntyä seuraavien vaikutusmekanismien yhdistelmän välityksellä: Osittainen agonistivaikutus D₃- ja D₂-dopamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,085–0,3 nM [D₃] vs. 0,49–0,71 nM [D₂]) ja 5-HT_{1A}-serotoniinireseptoreihin (Ki-arvot 1,4–2,6 nM) sekä antagonistivaikutus 5-HT_{2B}- ja 5-HT_{2A}-serotoniinireseptoreihin ja H₁-histamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,58–1,1 nM [5-HT_{2B}], 18,8 nM [5-HT_{2A}] ja 23,3 nM [H₁]). Karipratsiinilla on heikko affiniteetti serotoniinin 5-HT_{2C}-reseptoreihin ja adrenergisiin α₁-reseptoreihin (Ki-arvot 134 nM [5-HT_{2C}] ja 155 nM [α₁]). Karipratsiinilla ei ole mainittavaa affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin (IC₅₀ > 1000 nM). Kaksi tärkeintä aktiivista metaboliittia, desmetyylikaripratsiini ja didesmetyylikaripratsiini, sitoutuvat reseptoreihin *in vitro* samalla lailla kuin kanta-aine, ja niiden toiminnallisen aktiivisuuden profiili on samanlainen kuin kanta-aineen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliiniset *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että karipratsiini miehittää farmakologisesti tehokkaina annoksina D₃-reseptorit samassa määrin kuin D₂-reseptorit. Kun skitsofreniapotilaille annettiin karipratsiinia 15 päivän ajan terapeuttisella annosalueella, ilmeni annoksesta riippuvainen aivojen D₃- ja D₂-dopamiinireseptorien miehitys (ensisijainen miehitys alueilla, joilla D₃:n ilmentyminen oli suurempaa).

Karipratsiinin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin potilailla, jotka sairastivat skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä. 129 potilaalle tehtiin EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti holterlaitteella 12 tunnin ajan lähtötalanteessa ja vakaassa tilassa. Supraterapeuttisten annosten jälkeen (9 mg/vrk tai 18 mg/vrk) ei havaittu QT-ajan pitenemistä. Tutkimuksessa kenelläkään karipratsiinihoitoa saaneista potilaista ei ilmennyt QTc-ajan pitenemistä ≥ 60 ms lähtötalanteesta eikä yhdenkään potilaan QTc-aika ollut > 500 ms.

Kliininen teho

Teho lyhytaikaisessa käytössä

Karipratsiinin tehoa akuutin skitsofrenian hoidossa tutkittiin kolmessa kuusiviikkoisessa, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui 1 754 potilasta, jotka olivat iältään 18–60-vuotiaita. Ensisijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärässä ja toissijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 CGI-S -arviointiasteikolla (Clinical Global Impressions – Severity) kaikissa akuuteissa skitsofreniatutkimuksissa.

Yhdessä monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin karipratsiinia kiinteinä 1,5 mg:n, 3,0 mg:n ja 4,5 mg:n annoksina ja tehon herkkyyden määrittämistä varten 4,0 mg:n annosta risperidonia. Kaikki karipratsiiniannokset ja aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon.

Toisessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä annoksia 3,0 mg ja 6,0 mg karipratsiinia ja tehon herkkyyden määrittämistä varten 10 mg aripipratsolia. Molemmat karipratsiiniannokset että aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon.

Kolmannessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia 3,0–6,0 mg tai 6,0–9,0 mg karipratsiinia. Molemmat karipratsiinin annosryhmät osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon.

Ensisijaisen päätemuuttujan tulokset on annettu yhteenvedona seuraavassa taulukossa 1. Toissijaisen päätemuuttujan (CGI) ja lisäpäätemuuttujien tulokset tukivat ensisijaisen päätemuuttujan tuloksia.

Taulukko 1. Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 PANSS-kokonaispistemäärässä tutkimuksissa, jotka käsittelivät skitsofrenian akuutteja pahenemisvaiheita – ITT-populaatio

	<i>Lähtötilanne Keskiarvo ± keskihajonta</i>	<i>Muutos LS-keskiarvo (keskivirhe)</i>	<i>Hoitoero vs. plasebo (95 % CI)</i>	<i>P-arvo</i>
PANSS-kokonaispistemäärä (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Plasebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	–	–
Karipratsiini 1,5 mg/vrk	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Karipratsiini 3 mg/vrk	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Karipratsiini 4,5 mg/vrk	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidoni 4 mg/vrk	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Plasebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Karipratsiini 3 mg/vrk	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Karipratsiini 6 mg/vrk	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripipratsoli 10 mg/vrk	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Plasebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	–	–
Karipratsiini 3–6 mg/vrk	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Karipratsiini 6–9 mg/vrk	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = luottamusväli; ITT = hoitoaikeen mukainen (intent to treat) ryhmä; LS-keskiarvo = pienimmän neliösumman keskiarvo; PANSS = positiivisten ja negatiivisten oireiden asteikko.

*verrattuna plaseboon

Teho pitkäaikaisessa käytössä

Karipratsiinin antipsykoottisen vaikutuksen tehoa ylläpito-hoidossa tutkittiin satunnaistetussa hoidon lopettamista koskeneessa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksessa kaikkiaan 751 potilasta, joilla oli akuutteja skitsofrenian oireita, saivat karipratsiinia 3–9 mg vuorokaudessa 20 viikon ajan. Heistä 337 sai karipratsiinia annoksella 3 tai 6 mg/vrk. Sen jälkeen vakaaseen tilaan päässeet potilaat satunnaistettiin saamaan 3 mg tai 6 mg kiinteää annosta karipratsiinia (n = 51) tai lumelääkettä (n = 51) kaksoissokkoutetusti enintään 72 viikon ajan. Tutkimuksen ensisijainen tulostapahtuma oli aika relapsiin. Tutkimuksen loppuun mennessä skitsofreniaoireet uusiutuivat 49,0 %:lla lumelääkehoitoa saaneista potilaista vs. 21,6 %:lla karipratsiinihoitoa saaneista potilaista. Aika relapsiin (92 vs. 326 päivää 25. persentiilin perusteella) oli siten merkittävästi pidempi karipratsiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (p = 0,009).

Hoidon teho skitsofrenian pääasiassa negatiivisiin oireisiin

Karipratsiinin tehoa skitsofrenian pääasiassa negatiivisten oireiden hoidossa tutkittiin kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, 26-viikkoisessa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Karipratsiinia (annoksilla 3–6 mg, tavoiteannos 4,5 mg) verrattiin risperidoniin (annoksilla 3–6 mg, tavoiteannos 4 mg) potilailla, joilla oli pääasiassa itsepintaisia skitsofrenian negatiivisia oireita (n = 461). 86 % potilaista oli alle 55-vuotiaita, ja 54 % potilaista oli miehiä.

Pitkäkestoiset pääasiassa negatiiviset oireet määriteltiin vähintään 6 kuukautta jatkuneiksi negatiivisten oireiden painottumiseksi ja positiivisten oireiden niukkuudeksi [(PANSSin negatiivisten oireiden osatekijöiden pistemäärä ≥ 24 ja vähintään kahdessa kolmesta seuraavasta PANSS-kohdasta pistemäärä ≥ 4 (N1: tunneilmaisujen puuttuminen, N4: tahdottomuus ja N6: puheen köyhtyminen), sekä PANSSin positiivisten oireiden osatekijöiden pistemäärä ≤ 19]. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli sekundaarisia negatiivisia oireita, kuten keskivaikeita tai vaikeita masennusoireita ja kliinisesti merkityksellisiä parkinsonismin oireita (ekstrapyramidaalioireet).

Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen lähtötasosta ensisijaisessa tehomuuttujassa eli PANSSin negatiivisten oireiden osatekijöiden pistemäärässä (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero ($p=0,002$) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 14 alkaen (taulukko 2). Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen ($p < 0,001$) muutoksessa lähtötasosta toissijaisessa tehomuuttujassa, eli henkilökohtaista ja sosiaalista suorituskykyä mittaavan asteikon (Personal and Social Performance, PSP) kokonaispistemäärässä. Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,001$) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 10 alkaen (taulukko 2). Erot CGI-Severity ($p=0,005$) ja -Improvement ($p < 0,001$) -asteikoissa, samoin kuin vasteen saaneiden osuus (mitattuna PANSS FSNS -asteikolla ≥ 30 % parantumisena viikolla 26; $p=0,003$) tukivat ensi- ja toissijaisia tehomuuttujia koskevia löydöksiä.

Taulukko 2. Yhteenveto tutkimuksen RGH-188-005 tuloksista

Tehomuuttuja	Karipratsiini LS keskiarvo	Risperidoni LS keskiarvo	Arvioitu hoidon ero	95 % CI	p-arvo
PANSS-FSNS lähtötilanteessa	27,8	27,5	–	–	–
PANSS-FSNS viikolla 26	18,5	19,6	–	–	–
PANSSin negatiivisten oireiden osatekijöiden (FSNS) pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 26 asti	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Personal and Social Performance -pistemäärä (PSP), kokonaispistemäärä	48,8	48,2	–	–	–
Personal and Social Performance -pistemäärä (PSP), kokonaispistemäärä viikolla 26	64,0	59,7	–	–	–
Personal and Social Performance -pistemäärä (PSP), kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 26 asti	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset karipratsiinin käytöstä pediatrien potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Karipratsiinilla on kaksi farmakologisesti aktiivista metaboliittia, jotka vaikuttavat samoin kuin karipratsiini: desmetyylikaripratsiini (DCAR) ja didesmetyylikaripratsiini (DDCAR). Altistus kokonaiskaripratsiinille (karipratsiinin ja sen metaboliittien DCAR ja DDCAR summa) saavuttaa

50 % vakaan tilan altistuksesta noin 1 viikon jatkuneen päivittäisen annon yhteydessä, kun taas 90 % vakaasta tilasta saavutetaan 3 viikossa. Altistus DDCAR:lle on vakaassa tilassa noin 2–3 kertaa suurempi kuin karipratsiinille. Altistus DCAR:lle on vakaassa tilassa noin 30 % altistuksesta karipratsiinille.

Imeytyminen

Karipratsiinin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta. Karipratsiini imeytyy hyvin oraalisen annon jälkeen. Toistuvien annoksien jälkeen karipratsiinin ja sen tärkeimpien aktiivisten metaboliittien huippupitoisuudet plasmassa havaitaan yleensä noin 3–8 tuntia lääkkeen annon jälkeen. Karipratsiinin 1,5 mg:n kerta-annos runsasrasvaisen aterian (900–1 000 kaloria) yhteydessä ei vaikuttanut merkittävästi karipratsiinin C_{max} - tai AUC-arvoon (ruoan kanssa annettuna $AUC_{0-\infty}$ suureni 12 %, ja C_{max} pieneni < 5 % verrattuna antoon paastotilassa). Ruoan vaikutus altistukseen DCAR- ja DDCAR-metaboliiteille oli myös hyvin vähäinen. Karipratsiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella karipratsiinin näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 916 l, DCAR:n 475 l ja DDCAR:n 1 568 l. Tämä viittaa siihen, että karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit jakautuvat laajasti. Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit sitoutuvat voimakkaasti (CAR 96–97 %, DCAR 94–97 % ja DDCAR 92–97 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Karipratsiinin metaboliaan kuuluu demetylaatio (DCAR ja DDCAR), hydroksylaatio (hydroksikaripratsiini, HCAR) ja demetylaation ja hydroksylaation yhdistelmä (hydroksidesmetyylikaripratsiini, HDCAR, ja hydroksididesmetyylikaripratsiini, HDDCAR). HCAR-, HDCAR- ja HDDCAR-metaboliitit muuntuvat elimistössä sen jälkeen niitä vastaaviksi sulfaatti- ja glukuronidikonjugaateiksi. Dealkylaation ja sen jälkeisen karipratsiinin oksidaation tuloksena syntyy vielä yksi metaboliitti, desdikloorifenyylipiperatsiinikaripratsiini (DDCPPCAR) -happo. Karipratsiini metaboloituu DCAR- ja HCAR-muotoon CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP2D6:n välityksellä. DCAR metaboloituu edelleen CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP2D6:n välityksellä. DDCAR- ja HDCAR-muotoon. DDCAR metaboloituu edelleen HDDCAR-muotoon CYP3A4:n välityksellä.

Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit eivät ole P-glykoproteiinin (P-gp), orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien 1B1 ja 1B3 (OATP1B1 ja OATP1B3) eivätkä rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatteja. Tämä viittaa siihen, että karipratsiinilla ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia P-gp:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n estäjien kanssa.

Eliminaatio

Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit eliminoituvat pääasiassa maksassa tapahtuvan metabolian kautta. Kun skitsofreniapotilaille oli annettu 12,5 mg karipratsiinia vuorokaudessa, 20,8 % annoksesta erittyi virtsaan karipratsiinina ja sen metaboliitteina. Muuttumattomana karipratsiinina erittyi 1,2 % annoksesta virtsaan ja 3,7 % annoksesta ulosteisiin.

Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (karipratsiinilla ja DCAR:lla 1–3 päivää, DDCAR:lla 13–19 päivää) ei sovellu ennustamaan aikaa vakaan tilan saavuttamiseen tai plasmassa olevan pitoisuuden vähenemiseen hoidon lopettamisen jälkeen. Karipratsiinia saavien potilaiden hoidossa efektiivinen puoliintumisaika on oleellisempi kuin terminaalinen puoliintumisaika. Karipratsiinin ja DCAR:n efektiivinen (funktionaalinen) puoliintumisaika on noin 2 päivää, DDCAR:n 8 päivää ja kokonaiskaripratsiinin noin 1 viikko. Karipratsiinin pitoisuus plasmassa vähenee asteittain, kun lääkkeen anto keskeytetään tai lopetetaan. Kokonaiskaripratsiinin pitoisuus plasmassa vähenee 50 % noin 1 viikossa ja yli 90 % noin 3 viikossa.

Lineaarisuus

Toistuvan annon jälkeen altistus karipratsiinille ja sen kahdelle tärkeimmälle aktiiviselle metaboliitille, desmetyylikaripratsiinille (DCAR) ja didesmetyylikaripratsiinille (DDCAR) plasmassa, suurenee annoksen mukaisesti terapeuttisella annosalueella 1,5–6 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus tehtiin käyttämällä tietoja karipratsiinin kliiniseen skitsofreniatutkimusohjelmaan mukaan otetuista potilaista, joiden munuaisten toiminta vaihteli. Mukana oli potilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma CrCl \geq 90 ml/min), sekä potilaita, joilla oli lievä (CrCl 60–89 ml/min) tai keskivaikea (CrCl 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Karipratsiinin plasmapuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä ei havaittu merkittävää suhdetta.

Karipratsiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea (CrCl < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Eriasteista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokat A ja B) sairastavilla potilailla on tehty yksi kaksiosainen tutkimus. Ensin potilaat saivat 1 mg:n kerta-annoksen karipratsiinia ja sen jälkeen 0,5 mg vuorokaudessa karipratsiinia 14 päivän ajan. Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus (C_{max} ja AUC) oli terveisiin tutkittaviin verrattuna karipratsiinin osalta jopa noin 25 % suurempi, ja aktiivisten päämetaboliittien eli desmetyylikaripratsiinin ja didesmetyylikaripratsiinin osalta jopa noin 45 % pienempi, kun heille oli annettu 1 mg:n kerta-annos karipratsiinia tai 0,5 mg karipratsiinia 14 päivän ajan.

Aktiivisen kokonaisfraktion (CAR + DCAR + DDCAR) altistus väheni 21–22 % (AUC) ja 13–15 % (C_{max}) lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa verrattuna terveisiin koehenkilöihin huomioitaessa vapaa + sitoutunut pitoisuus. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden toistuvien karipratsiiniannosten jälkeen vapaan kokonaisfraktion laskettiin vähenevän 12–13 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suurenevan 20–25 %.

Karipratsiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 4.2).

Ikä, sukupuoli ja rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti oleellisia ikään, sukupuoleen tai rotuun perustuvia eroja farmakokineettisissä parametreissa (karipratsiinin ja sen aktiivisten päämetaboliittien yhteenlasketut AUC ja C_{max}). Tässä analyysissä oli mukana 2 844 eri etnistä alkuperää olevaa potilasta, mukaan lukien 536 iältään 50–65-vuotiasta potilasta. Näistä 2 844 potilaasta 933 oli naisia (ks. kohta 4.2). Tiedot iäkkäistä yli 65-vuotiasta potilaista ovat suppeat.

Tupakointi

Koska karipratsiini ei ole CYP1A2:n substraatti, tupakointi ei oletettavasti vaikuta karipratsiinin farmakokinetiikkaan.

Karipratsiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit eivät indusoineet CYP1A2-, CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä, eivätkä olleet CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- ja CYP3A4-entsyymien estäjiä *in vitro*. Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit eivät ole OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-kuljettajaproteiinien, orgaanisen kationien kuljettajan 2 (OCT2) ja orgaanisten anionien kuljettajien 1 ja 3 (OAT1 ja OAT3) estäjiä *in vitro*. DCAR ja DDCAR eivät ole P-gp-kuljettajaproteiinin estäjiä, vaikka karipratsiini oli P-gp:n estäjä suolistossa (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karipratsiini aiheutti koirille molemminpuolista kaihia ja sekundaarisia verkkokalvomuutoksia (verkkokalvon irtauma ja kystinen degeneraatio). Silmätoksisuuden osalta haitattomaksi havaittu altistustaso (NOAEL-arvo) karipratsiinille oli 4,2-kertainen verrattuna suositellun enimmäisannoksen 6 mg/vrk kliiniseen AUC-altistukseen. Albiinorotilla tehdyssä kaksivuotisessa tutkimuksessa havaittiin lisääntyntä verkkokalvon rappeumaa/surkastumaa kliinisillä altistustasoilla.

Rottien, koirien ja hiirien keuhkoissa ja koirien lisämunuaisen kuoressa havaittiin fosfolipidoosia (johon saattoi liittyä tulehdusta) karipratsiinin kliinisillä altistustasoilla. Koirien keuhkoissa havaittiin tulehdusta 1 vuoden mittaisissa tutkimuksissa. Haitaton karipratsiinin altistustaso (NOAEL-arvo) näissä tutkimuksissa oli 2,7-kertainen (urokset) ja 1,7-kertainen (naaraat) verrattuna ihmiselle suositellun enimmäisannoksen kliiniseen altistukseen. Tulehdusta ei havaittu kahden kuukauden lääkkeettömän jakson lopussa, kun altistus oli ollut 4,2 -kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella, mutta tulehdusta ilmeni silti edelleen suuremmilla annoksilla.

Lisämunuaiskuoren hypertrofiaa havaittiin altistustasoilla rotilla (vain naaraat) 4,1-kertaa suuremmilla karipratsiini- kuin ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aikaansaama altistus, ja hiirillä kliinisillä altistustasoilla. Koirilla havaittiin lisämunuaisen kuoren hypertrofiaa/hyperplasiaa ja vakuolisaatiota/rakkulamuodostusta, joka oli palautuvaa. Haitaton karipratsiinin altistustaso (NOAEL-arvo) oli 4,2 -kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden ja hedelmöitymisprosentin laskua kliinisillä karipratsiini-altistustasoilla (kehon pinta-alan perusteella [mg/m²]). Karipratsiinilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen 4,8-kertaisilla altistuksilla verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

Organogeenisvaiheen aikana annettu karipratsiini aiheutti rotilla epämuodostumia, poikasten vähäisempää eloonjäämistä ja viiveitä kehityksessä ihmisen hoitoannosta pienemmillä altistuksilla. Kaneilla karipratsiini ei ollut haitallista sikiölle emolle toksisina annoksina (5,8 – kertaa suuremmilla altistuksilla verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella).

Karipratsiinin anto tiineille rotille organogeenisvaiheen aikana sekä koko raskauden ja laktaation aikana vähensi ensimmäisen sukupolven poikasten eloonjäämistä, syntymäpainoa ja vieroituksen jälkeistä painoa kliinisillä altistustasoilla. Lisäksi poikasilla havaittiin kehon kalpeutta ja kylmyyttä sekä viiveitä kehityksessä (munuaisnystyjen kehittymättömyys/alikehittyneisyys ja heikentynyt auditorinen säpsähdysreaktio uroksilla), ilman havaittavaa emolle toksista vaikutusta. Karipratsiinilla ei ollut vaikutusta ensimmäisen sukupolven poikasten lisääntymiskykyyn, mutta toisen sukupolven poikasilla ilmeni samanlaisia kliinisiä oireita ja pienempipainoisuutta.

Karipratsiinia ja sen metaboliitteja erittyi rottien maitoon imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

esigelatinoitu (maissi)tärkkelys
magnesiumstearaatti

Kapselikuori (1,5 mg kapseli)

titaanidioksidi (E 171)
liivate

Kapselikuori (3 mg kapseli)

alluranpunainen AC (E 129)
briljanttisininen FCF (E 133)
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
liivate

Kapselikuori (4,5 mg kapseli)

alluranpunainen AC (E 129)
briljanttisininen FCF (E 133)
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
liivate

Kapselikuori (6 mg kapseli)

briljanttisininen FCF (E 133)
alluranpunainen AC (E 129)
titaanidioksidi (E 171)
liivate

Painomuste (musta: 1,5 mg, 3 mg ja 6 mg kapselit)

shellakka
musta rautaoksidi (E 172)
propyleeniglykoli
kaliumhydroksidi

Painomuste (valkoinen: 4,5 mg kapseli)

shellakka
titaanidioksidi (E 171)
propyleeniglykoli
simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkyvä kova PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus on kuumasaumattu kovaan alumiinifoliolevyyn, joka on pakattu taiteltuun pahvirasiaan.

Reagila 1,5 mg ja Reagila 3 mg kovat kapselit

Pahvirasioissa on 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 tai 98 kovaa kapselia.

Reagila 4,5 mg ja Reagila 6 mg kovat kapselit

Pahvirasioissa on 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/001-040

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

taiteltu pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

7 kovaa kapselia
14 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
49 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

reagila 1,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

läpipainopakkausfolio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

taiteltu pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös alluranpunainen AC:tä (E 129). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

7 kovaa kapselia
14 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
49 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

reagila 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

läpipainopakkausfolio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

taiteltu pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös alluranpunainen AC:tä (E 129). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

21 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
49 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi
www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

reagila 4,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

läpipainopakkausfolio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

taiteltu pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 6 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös alluranpunainen AC:tä (E 129). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

21 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
49 kovaa kapselia
56 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
84 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi
www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

reagila 6 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

läpipainopakkausfolio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 6 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

Reagila 3 mg kovat kapselit

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

Reagila 6 mg kovat kapselit

karipratsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Reagila on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Reagila-valmistetta
3. Miten Reagila-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Reagila-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Reagila on ja mihin sitä käytetään

Reagila sisältää karipratsiini-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu psykoosilääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoitoon. Skitsofrenia on sairaus, jolle tyypillisiä oireita voivat olla epätodellisten asioiden kuuleminen, näkeminen tai aistiminen (hallusinaatiot), epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen ja tunne-elämän latteus. Skitsofreniaa sairastavilla saattaa olla myös masennusta, syyllisyydentuntoja, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta. Heillä voi olla vaikeuksia aloittaa tai jatkaa suunniteltuja toimia, haluttomuutta puhua tai puutteita tunnereaktioissa tilanteissa, jotka tavallisesti synnyttäisivät tunteita muissa ihmisissä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Reagila-valmistetta

Älä ota Reagila-valmistetta:

- jos olet allerginen karipratsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät lääkkeitä, joilla hoidetaan:
 - C-hepatiittiviruksen aiheuttamaa maksatulehdusta (bosepreviiriä ja telapreviiriä sisältävät lääkkeet)
 - bakteeri-infektioita (klaritromysiiniä, telitromysiiniä, erytromysiiniä ja nafsilliinia sisältävät lääkkeet)
 - tuberkuloosi (rifampisiiniä sisältävät lääkkeet)

- HIV-infektiota (kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, efavirentsiä ja etraviriiniä sisältävät lääkkeet)
- sieni-infektioita (itrakonatsolia, ketokonatsolia, posakonatsolia, vorikonatsolia ja flukonatsolia sisältävät lääkkeet)
- Cushingin oireyhtymää, jossa keho tuottaa liikaa kortisolia (ketokonatsolia sisältävät lääkkeet)
- masennusta (mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet ja nefatsodonia sisältävät lääkkeet)
- epilepsiaa ja kouristuskohtauksia (karbamatsapiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia sisältävät lääkkeet)
- sydänsairauksia (diltiatseemia ja verapamiilia sisältävät lääkkeet)
- uneliaisuutta (modafiniilia sisältävät lääkkeet)
- keuhkojen korkeaa verenpainetta (bosentaania sisältävät lääkkeet).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille heti

- jos ajattelet tai sinusta tuntuu siltä, että haluat vahingoittaa itseäsi tai tehdä itsemurhan. Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen ovat todennäköisempiä hoidon alussa.
- jos sinulla on yhtäaikaista kuumetta, hikoilua, hengityksen nopeutumista, lihasjäykkyyttä ja tokkuraisuutta tai uneliaisuutta (voivat olla pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän oireita).

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Reagilaa tai lääkehoidon aikana, jos

- sinulla on tai on joskus ollut levottomuutta ja kyvyttömyyttä istua paikoillaan. Näitä oireita voi tulla Reagila-hoidon alussa. Kerro lääkärille, jos näin tapahtuu.
- sinulle on tai on joskus ollut poikkeavia tahattomia liikkeitä, tavallisimmin kielessä tai kasvoissa. Kerro lääkärille, jos näin tapahtuu.
- näkösi heikkenee. Sinut ohjataan käymään silmä lääkäriä.
- sinulla tai lähisuvussasi on ollut rytmihäiriöitä (myös EKG-tutkimuksessa nähtävä ns. QT-ajan piteneminen). Kerro lääkärillesi, jos käytät muita lääkkeitä, koska ne voivat aiheuttaa tai pahentaa tällaisia muutoksia EKG:ssä
- sinulla on korkea tai matala verenpaine tai sydänsairaus. Verenpainettasi seurataan säännöllisesti.
- sinua huimaa noustessasi seisomaan verenpaineen äkillisestä laskusta johtuen. Tämä voi aiheuttaa pyörtymisen.
- sinulla tai lähisuvussasi on ollut veritulppia, koska skitsofrenialääkkeiden käytön yhteydessä voi tulla veritulppia.
- sinulla on ollut aivohalvaus, etenkin jos olet iäkäs tai tiedät, että sinulla on muita aivohalvauksen riskitekijöitä. Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat mitään aivohalvauksen oireita.
- sinulla on dementia (muistamattomuutta ja muiden henkisten kykyjen heikkenemistä) ja etenkin jos olet iäkäs
- sinulla on Parkinsonin tauti
- jos sinulla on diabetes tai diabeteksen riskitekijöitä (esim. liikalihavuus tai joku lähisuvussasi sairastaa diabetesta). Lääkärisi seuraa verensokeriarvojesi säännöllisesti, koska Reagila saattaa nostaa niitä. Oireita korkeista verensokeriarvoistasta ovat liiallinen janoisuus, suuret virtsamäärät, lisääntynyt ruokahalu ja voimattomuus.
- sinulla on ollut kouristuskohtauksia tai epilepsia.

Painon nousu

Reagila voi aiheuttaa merkittävää painon nousua, joka voi vaikuttaa terveyteesi. Näin ollen lääkäri tarkistaa painosi säännöllisesti.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä hyvin tehokasta ehkäisyä Reagila-hoidon aikana ja vähintään 10 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Jos käytät hormoniehkäisyvalmisteita, on

käytettävä myös ns. estemenetelmää (esimerkiksi kondomi tai pessaari; katso kohta ”Raskaus ja imetys”).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon, koska lääkkeen käytöstä lapsille ja nuorille ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Reagila

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tiettyjä lääkkeitä ei saa ottaa yhdessä Reagilan kanssa (ks. jäljempänä kohta Älä ota Reagila-valmistetta).

Reagila-valmisteen ottaminen yhdessä joidenkin muiden lääkkeiden kanssa voi edellyttää Reagila-valmisteen tai toisen lääkkeen annoksen muuttamista. Tällaisia ovat sydänsairauksien hoitoon käytettävät digoksiinia sisältävät lääkkeet, dabigatrania sisältävät veren hyytymistä estävät lääkkeet tai lääkkeet jotka vaikuttavat henkisiin toimintoihisi.

Jos käytät hormonaalista ehkäisymenetelmää, on käytettävä myös nk. estomenetelmää (katso kohta ”Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi”).

Reagila ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Älä juo greippimehua Reagila-hoidon aikana.

Vältä alkoholin käyttöä Reagila-valmisteen käytön aikana.

Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Reagila-hoidon aikana. Hoidon päättymisen jälkeenkin ehkäisyä täytyy käyttää vähintään 10 viikon ajan viimeisestä Reagila-annoksesta. Tämä johtuu siitä, että lääke pysyy elimistössä jonkin aikaa viimeisen annoksen ottamisesta. Jos käytät hormonaalista ehkäisyä, käytä sen lisäksi estemenetelmää (esim. kondomia tai pessaaria). Kysy lääkäriltä sopivista ehkäisyvaihtoehdoista.

Raskaus

Älä ota tätä lääkettä raskauden aikana, ellei lääkäri ole niin kehottanut.

Jos lääkäri päättää, että sinun on otettava tätä lääkettä raskauden aikana, lääkäri seuraa vauvasi vointia tarkkaan syntymän jälkeen. Vastasyntyneelle, jonka äiti on käyttänyt tätä lääkettä viimeisen raskauskolmanneksen (raskauden kolmen viimeisen kuukauden) aikana, voi tulla seuraavia oireita:

- vapina, lihasten jäykkyys tai heikkous, uneliaisuus, levottomuus, hengitysvaikeudet ja syömisvaikeudet.

Jos vauvallasi esiintyy mitä tahansa näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Imetys

Älä imetä, jos otat Reagila-valmistetta, koska vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke saattaa vaikuttaa vähän tai kohtalaisesti kykyyn ajaa ja käyttää koneita. Tämän lääkkeen käytön aikana voi esiintyä uneliaisuutta, huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Älä aja autoa äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita ennen kuin tiedät, että tämä lääke ei vaikuta sinuun haitallisesti.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kovat kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E 129).

Alluranpunainen AC on väriaine, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Reagila-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun aloitusannos on 1,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Sen jälkeen lääkärisi voi säätää annosta hitaasti 1,5 mg:n välein riippuen siitä, miten hoito tehoaa sinuun. Enimmäisannosta 6 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

Ota Reagila samaan aikaan joka päivä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos olet ottanut toista skitsofrenian hoitoon tarkoitettua lääkettä ennen Reagilan aloittamista, lääkärisi päättää keskeytetäänkö aiempi lääke asteittain vai välittömästi ja miten Reagilan annosta säädetään. Lääkärisi kertoo myös sinulle, kuinka Reagila vaihdetaan toiseen lääkevalmisteeseen.

Potilaat, joilla on munuais- tai maksaongelmia

Jos sinulla on vakavia munuais- tai maksaongelmia, Reagila ei ehkä sovi sinulle. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Iäkkäät potilaat

Lääkärisi valitsee varovaisesti sinulle sopivan annoksen.

Reagilaa ei saa antaa iäkkäille potilaille, joilla on dementia (muistin heikkenemistä).

Jos otat enemmän Reagila-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut Reagila-valmistetta enemmän kuin lääkäri on määrännyt, tai vaikkapa lapsi on ottanut sitä vahingossa, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene välittömästi lähimpään sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Sinulla saattaa olla matalasta verenpaineesta johtuvaa huimausta tai sydämen sykkeen poikkeavuuksia, saatat tuntea olosi uniseksi ja väsyneeksi tai sinulla voi olla poikkeavia kehon liikkeitä sekä vaikeuksia seistä tai kävellä.

Jos unohdat ottaa Reagila-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohta on kuitenkin jo hyvin lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta ja jatka lääkkeen ottamista tavalliseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos unohdat ottaa kaksi annosta tai enemmän, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos lopetat Reagila-valmisteen oton

Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, lääkkeen vaikutus lakkaa. Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä muuta tai lopeta lääkkeen ottamista ellei lääkäri niin määrää, sillä oireet voivat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille **heti**, jos sinulla ilmenee jotakin seuraavista:

- vakava allerginen reaktio, jonka oireita ovat kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja joskus verenpaineen lasku. (*Harvinainen haittavaikutus*)
- yhtäaikaaisesti kuumetta, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja uneliaisuutta tai tokkuraisuutta. Nämä voivat olla neuroleptioireyhtymäksi kutsutun tilan oireita. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- selittämättömät lihaskivut, -krampit tai -heikkous. Nämä voivat olla merkkejä lihaskivusta, joka voi aiheuttaa hyvin vakavia munuaisvaivoja. (*harvinainen haittavaikutus*)

- laskimoveritulppia, erityisesti jaloissa (oireita ovat esimerkiksi turvotus, kipu ja punoitus jalassa). Veritulpat saattavat kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- ajatukset itsesi vahingoittamisesta, itsemurhasta tai yrittää itsemurhaa (*melko harvinainen haittavaikutus*).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- levottomuus ja kyvyttömyys istua paikoillaan
- parkinsonismi - tila, johon liittyy monenlaisia oireita: Liikkeiden hidastuminen tai vähentyminen, ajattelun hitaus, nykiminen raajoja taivutettaessa (hammasratasjäykkyys), laahustavat askeleet, vapina, kasvojen ilmeiden köyhyys tai ilmeettömyys, lihasjäykkyys, kuolaaminen.

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- ahdistuneisuus
- uneliaisuus, univaikeudet, epänormaalit unet, painajaiset, unissakävely
- heitehuimaus
- tahattomat kiertoliikkeet ja epätavalliset asennot
- voimakas hampaiden narskuttelu tai leukojen kiristely, kuolaaminen, pitkäkestoinen silmien räpyttely otsaan napauttamisen jälkeen [poikkeava refleksi], liikevaikeudet, kielen liikehäiriö. (Näitä sanotaan ekstrapyramidaalioireiksi.)
- hämärtynyt näkö
- korkea verenpaine
- nopea, epäsäännöllinen sydämensyke
- vähentynyt tai lisääntynyt ruokahalu
- pahoinvointi, oksentelu, ummetus
- painon nousu
- väsymys
- **seuraavat voidaan nähdä laboratoriotesteissä:**
 - o maksaentsyymiarvojen suureneminen
 - o veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen
 - o veren poikkeavat lipidiarvot (esim. kolesteroli- ja rasvapitoisuus).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- masennus
- äkillinen ja vaikea sekavuus
- pyöritys
- epämiellyttävä, poikkeava tuntoherkkyys
- uneliaisuus, voimattomuus tai haluttomuus tehdä asioita
- tahattomat liikkeet yleisimmin kielessä tai kasvoissa. Tämä voi tulla niin lyhyt- kuin pitkäaikaisenkin käytön yhteydessä.
- vähentynyt tai lisääntynyt seksuaalinen halu, erektio-ongelmat.
- silmä-ärsytys, korkea silmänpaine, heikentynyt näkö
- kohdistamisongelmat, kun katsotaan ensin kauas ja sitten lähelle.
- matala verenpaine
- poikkeava EKG-löydös, poikkeava hermoimpulssien välittyminen sydämessä
- hidas, epäsäännöllinen sydämen syke.
- nikotus
- närästys
- jano
- kipu virtsatessa
- poikkeavan tiheä virtsaaminen ja runsas virtsamäärä.

- kutina, ihottuma
- diabetes
- seuraavat voidaan nähdä laboratoriotesteissä:
 - o veren poikkeava natriumpitoisuus
 - o kohonnut verensokeripitoisuus ja kohonnut bilirubiinin (sappiväriaineen) pitoisuus veressä
 - o anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä)
 - o tiettyntyyppisten veren valkosolujen määrän lisääntyminen
 - o pienentynyt TSH-hormonin (kilpirauhasta stimuloivan hormonin) pitoisuus veressä.

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- kouristuskohaus
- muistinmenetykset, puhekyvyn menetys
- silmien valonarkuus
- silmän linssin samentuminen, mikä johtaa näön heikentymiseen (kaihi)
- nielemisvaikeudet
- tietynlaisten veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä voi altistaa infektioille
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksatulehdus (kipu oikealla ylävatsassa, silmien ja ihon kellertäminen, heikkous, kuume)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Reagila-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "Käyt. viim." ja "EXP" jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Reagila sisältää

- Vaikuttava aine on karipratsiini.
 Reagila 1,5 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.
 Reagila 3 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.
 Reagila 4,5 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.

Reagila 6 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.

- Muut aineet ovat:

Reagila 1,5 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi (E 171), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi).

Reagila 3 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, alluranpunainen AC (E 129), brljanttisininen FCF (E 133), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi).

Reagila 4,5 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, alluranpunainen AC (E 129), brljanttisininen FCF (E 133), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), liivate, valkoinen painoväri (shellakka, titaanidioksidi [E 171], propyleeniglykoli, simetikoni).

Reagila 6 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, brljanttisininen FCF (E 133), alluranpunainen AC (E 129), titaanidioksidi (E 171), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Reagila 1,5 mg kovat kapselit: Koon 4 (pituudeltaan noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa valkoinen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 1.5” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.
- Reagila 3 mg kovat kapselit: Koon 4 (pituudeltaan noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa vihreä läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 3” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.
- Reagila 4,5 mg kovat kapselit: Koon 4 (pituudeltaan noin 14,3 mm) kova liivatekapseli, jossa vihreä läpinäkymätön kansiosa ja vihreä läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 4.5” valkoisella musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.
- Reagila 6 mg kovat kapselit: Koon 3 (pituudeltaan noin 15,9 mm) kova liivatekapseli, jossa purppuranpunainen läpinäkymätön kansiosa ja valkoinen läpinäkymätön pohjaosa, johon on painettu ”GR 6” mustalla musteella. Kapselit on täytetty valkoisella tai kellertävällä jauheseoksella.

Kapselit on pakattu läpinäkyvään kovaan PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaukseen, joka on kuumasaumattu kovaan alumiinifoliolevyyn. Läpipainopakkaukset on pakattu taiteltuun pahvirasiaan.

Reagila 1,5 mg kovia kapseleita ja Reagila 3 mg kovia kapseleita on saatavana pakkauksissa, joissa on 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 tai 98 kovaa kapselia.

Reagila 4,5 mg kovia kapseleita ja Reagila 6 mg kovia kapseleita on saatavana pakkauksissa, joissa on 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest

Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Recordati BVBA
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

United Kingdom

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>

Muut tiedonlähteet Lääkettä koskevat yksityiskohtaiset ja päivitettyt tiedot ovat luettavissa skannaamalla alla ja ulkopakkauksessa oleva QR-koodi älypuhelimella.

Samat tiedot ovat saatavissa myös seuraavassa verkko-osoitteessa: www.reagila.com.

”Sisällytettävä QR-koodi” + www.reagila.com

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.