

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas
Reagila 3 mg cietās kapsulas
Reagila 4,5 mg cietās kapsulas
Reagila 6 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 1,5 mg kariprazīna (*cariprazinum*).

Reagila 3 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 3 mg kariprazīna (*cariprazinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 0,0003 mg Alūra sarkano AC (E 129).

Reagila 4,5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 4,5 mg kariprazīna (*cariprazinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 0,0008 mg Alūra sarkano AC (E 129).

Reagila 6 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 6 mg kariprazīna (*cariprazinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 0,0096 mg Alūra sarkano AC (E 129).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas

4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdruku "GR 1.5" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

Reagila 3 mg cietās kapsulas

4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar zaļu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdruku "GR 3" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

Reagila 4,5 mg cietās kapsulas

4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar zaļu necaurspīdīgu vāciņu un zaļu necaurspīdīgu korpusu ar baltas tintes apdruku "GR 4.5" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

Reagila 6 mg cietās kapsulas

3. izmēra (apmēram 15,9 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar violetu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdrucku "GR 6" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reagila ir indicēts šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā kariprazīna sākuma deva ir 1,5 mg vienu reizi dienā. Pēc tam devu var lēni palielināt ar 1,5 mg pieaugumu līdz maksimālai devai 6 mg dienā, ja nepieciešams. Atbilstoši ārstējošā ārsta klīniskajam lēmumam jāuztur mazākā efektīvā deva. Tā kā kariprazīna un tā aktīvo metabolītu pusperiods ir garš, devas izmaiņas plazmā netiks pilnībā atsoguļotas vairākas nedēļas. Pacienti jānovēro blakusparādības un ārstēšanas atbildes reakcija vairākas nedēļas pēc kariprazīna terapijas sākuma un pēc katras devas izmaiņas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pārejot no citiem antipsihotiskiem līdzekļiem uz kariprazīnu

Pārejot no cita antipsihotiskā līdzekļa uz kariprazīnu, jāapsver pakāpeniska savstarpēja titrēšana ar pakāpenisku iepriekšējās terapijas pārtraukšanu kariprazīna terapijas uzsākšanas laikā.

Pārejot no kariprazīna uz citu antipsihotisku līdzekli

Pārejot no kariprazīna uz citu antipsihotisku līdzekli, savstarpēja pakāpeniska titrēšana nav nepieciešama, jauno antipsihotisko līdzekli var uzsākt lietot ar tā zemāko devu, pārtraucot kariprazīna lietošanu. Jāievēro, ka kariprazīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā samazināsies par 50% apmēram 1 nedēļas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja pacients ir izlaidis devu, aizmirstā deva jālieto pēc iespējas ātrāk. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas laiks, aizmirstā deva ir jāizlaiž un nākamā deva jālieto saskaņā ar parasto shēmu. Nav ieteicams lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) \geq 30 ml/min un $<$ 89 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Kariprazīna drošums un efektivitāte nav izvērtēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl $<$ 30 ml/min). Kariprazīna lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* punktu skaits robežās no 5 līdz 9) devas pielāgošana nav nepieciešama. Kariprazīns drošums un efektivitāte nav izvērtēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* punktu skaits robežās no 10 līdz 15). Kariprazīna lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par \geq 65 gadus veciem pacientiem, kuri tika ārstēti ar kariprazīnu, nav pietiekami, lai noteiktu, vai atbildes reakcija ir citāda nekā jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Izvēloties devu vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Pediātriskā populācija

Kariprazīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā, līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Reagila ir paredzēta iekšķīgai lietošanai, tās jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā, neatkarīgi no ēdienreizes.

Reagila lietošanas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pašnāvnieciskas domas un rīcība

Pašnāvnieciskas tieksmes (domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums un pabeigta pašnāvība) ir raksturīgas psihiskām slimībām, un galvenokārt par tām ziņots agrīni pēc terapijas uzsākšanas vai pēc antipsihotiskā līdzekļa nomaiņas. Augsta riska pacientiem jānodrošina stingra uzraudzība, lietojot antipsihotiskos līdzekļus.

Akatīzija, nemiers

Akatīzija un nemiers ir bieži sastopama blakusparādība, lietojot antipsihotiskos līdzekļus. Akatīzija ir kustību traucējumi, kas raksturojas ar iekšēja nemiera sajūtu un nepārvaramu tieksmi būt nepārtrauktā kustībā, kā arī darbībās, piemēram, šūpošanās stāvus vai sēdus stāvoklī, kāju pacelšana, it kā soļošana uz vietas, kāju krustošana un atkrustošana sēžot. Tā kā kariprazīns izraisa akatīziju un nemieru, tas jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir nosliece uz akatīziju vai kam jau piemīt akatīzijas simptomi. Akatīzija attīstās ārstēšanas sākumā. Tādēļ ir svarīga rūpīga uzraudzība ārstēšanas pirmajā posmā. Profilakse ietver lēnu devas palielināšanu, ārstniecības pasākumi ietver nelielu anti-EPS zāļu vai kariprazīna devas samazināšanu. Devu var mainīt, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju un panesamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tardīvā diskinēzija

Tardīvā diskinēzija ir sindroms, kam raksturīgas potenciāli neatgriezeniskas, ritmiskas, gribai nepakļautas, pārsvarā mēles un/vai sejas kustības, kas var attīstīties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem. Ja pacientiem, kuri tiek ārstēti ar kariprazīnu, parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver tā lietošanas pārtraukšana.

Parkinsona slimība

Ja antipsihotiskās zāles nozīmē pacientiem ar Parkinsona slimību, tās var paasināt pamatsaslimšanu un pasliktināt Parkinsona slimības simptomus. Tādēļ ārstiem, nozīmējot kariprazīnu pacientiem ar Parkinsona slimību, jāizvērtē riska-ieguvuma attiecība.

Acu simptomi /katarakta

Pirmsklīniskajos kariprazīna pētījumos suņiem konstatēta lēcas apduļķošanās/katarakta (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu). Tomēr pētījumos cilvēkam nav pierādīta cēloņsakarība starp izmaiņām

lēcā/kataraktu un kariprazīna lietošanu. Taču pacientiem, kuriem attīstās ar kataraktu iespējami saistīti simptomi, jāiesaka veikt oftalmoloģisku izmeklēšanu un atkārtoti izvērtēt ārstēšanas turpināšanu.

Laundabīgais neiroleptiskais sindroms (LNS)

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu terapiju tiek ziņots par potenciāli letālu simptomu kompleksu, kas minēts kā LNS. LNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, kreatinīna fosfokināzes serumā paaugstināšanās, psihiskā stāvokļa pārmaiņas un pierādījumi par autonomo labilitāti (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana un sirds aritmija). Bez tam var būt tādas pazīmes kā mioglobīnūrija (rabdomialīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas norāda uz LNS, vai ir stāvoklis ar neizskaidrojamu augstu drudzi bez papildus LNS klīniskām izpausmēm, nekavējoties jāpārtrauc kariprazīna lietošana.

Krampji un konvulsijas

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji vai stāvokļi, kas potenciāli var samazināt krampju rašanās sliekšni, kariprazīns jālieto piesardzīgi.

Gados vecāki pacienti ar demenci

Kariprazīns nav pētīts pacientiem ar demenci, un to neiesaka lietot gados vecāku pacientu ar demenci ārstēšanai, jo var būt paaugstināts kopējās mirstības risks.

Cerebrovaskulāru notikumu (CVN) risks

Randomizētos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos demences pacientiem, kuri lietoja atipiskus antipsihotiskos līdzekļus, konstatēja apmēram 3 reizes lielāku CVN risku. Palielināta riska rašanās mehānisms nav zināms. Palielinātu risku nevar izslēgt, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus vai citās pacientu grupās. Kariprazīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir insulta riska faktori.

Kardiovaskulārie traucējumi

Asinsspiediena izmaiņas

Kariprazīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju, kā arī hipertensiju (skatīt 4.8.apakšpunktu). Kariprazīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir zināma kardiovaskulāra slimība ar noslieci uz asinsspiediena izmaiņām. Jākontrolē asinsspiediens.

Elektrokardiogrammas (EKG) izmaiņas

QT intervāla pagarināšanās var attīstīties pacientiem, kuri lieto antipsihotiskos līdzekļus. Klīniskajā pētījumā, kas veidots, lai novērtētu QT intervāla pagarināšanos, lietojot kariprazīnu, QT intervāla pagarināšanās netika konstatēta, salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos tika ziņots par atsevišķiem, nenozīmīgiem QT intervāla pagarināšanās gadījumiem, lietojot kariprazīnu, (skatīt 4.8.apakšpunktu). Tāpēc kariprazīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir zināma kardiovaskulāra slimība vai pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās un pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas varētu izraisīt QT intervāla pagarināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Venoza trombembolija (VTE)

Lietojot antipsihotiskas zāles, ir bijuši ziņojumi par VTE gadījumiem. Tā kā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži ir novērojami iegūti VTE riska faktori, pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar kariprazīnu vajadzētu identificēt visus iespējamus VTE riska faktoros un nodrošināt atbilstošus profilakses pasākumus.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Pacientiem, kuriem ir apstiprināta cukura diabēta diagnoze vai pacientiem, kuriem ir cukura diabēta riska faktori (piem., aptaukošanās, diabēts ģimenes anamnēzē), uzsākot ārstēšanos ar atipiskiem

antipsihotiskiem līdzekļiem, jākontrolē glikozes līmenis serumā. Klīniskajos pētījumos, lietojot kariprazīnu, tiek ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar glikozi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kermeņa masas izmaiņas

Lietojojot kariprazīnu, tiek novērota būtiska ķermeņa masas palielināšanās. Pacienti regulāri jākontrolē sava ķermeņa masa (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Reagila 3mg, 4,5 mg un 6 mg cietās kapsulas satur Alūra sarkano AC (E 129), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu spēja ietekmēt kariprazīnu

Kariprazīna un tā galveno aktīvo metabolītu desmetilkariprazīna (DCAR) un didesmetilkariprazīna (DDCAR) metabolisms galvenokārt notiek ar CYP3A4 starpniecību un nelielu CYP2D6 starpniecību.

CYP3A4 inhibitori

Ketokonazols, kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, īstermiņa (4 dienas) vienlaicīgas lietošanas laikā izraisīja divas reizes lielāku kopējā kariprazīna (kariprazīna un tā metabolītu summa) iedarbību plazmā, ņemot vērā gan nesaistītās, gan nesaistītās + saistītās daļas.

Ilgākas vienlaicīgas lietošanas laikā, sakarā ar kariprazīna aktīvās daļas garo pussabrukšanas periodu, var sagaidīt vēl lielāku kopējā kariprazīna iedarbību plazmā. Tādēļ vienlaicīga kariprazīna lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., boceprevīru, klaritromicīnu, kobicistatu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu, diltiazemu, eritromicīnu, flukonazolu, verapamilu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas.

CYP3A4 induktori

Vienlaicīga kariprazīna lietošana ar spēcīgiem un vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem var izraisīt būtisku kopējā kariprazīna iedarbības samazināšanos, tādēļ vienlaikus lietošana kopā ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), bosentānu, efavirenzu, etravirīnu, modafinilu, nafcilīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP2D6 inhibitori

CYP2D6 inhibitoriem ir nenozīmīga loma kariprazīna metabolismā; galvenais metabolisma ceļš ir caur CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc CYP2D6 inhibitoriem nevajadzētu būt klīniski būtiskai ietekmei uz kariprazīna metabolismu.

Iespējamā kariprazīna ietekme uz citām zālēm

P-glikoproteīnu (P-gp) substrāti

In vitro pie tā teorētiski maksimālās koncentrācijas zarnu traktā kariprazīns ir P-gp inhibitors. Šī efekta klīniskā iedarbība nav pilnībā skaidra, taču lietojot P-gp substrātus ar šauru terapeitiskās darbības indeksu, piemēram, dabigatranu un digoksīnu, var būt nepieciešama papildu uzraudzība un devas pielāgošana.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi

Zāļu mijiedarbības pētījumā 28 dienas ilgai ārstēšanai ar 6 mg kariprazīna dienā nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Reagila jālieto piesardzīgi kombinācijā ar citām centrālās darbības zālēm un alkoholu, ņemot vērā kariprazīna primāro ietekmi uz centrālo nervu sistēmu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā Reagila lietošanas laikā jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Sievietēm reproduktīvā vecumā Reagila lietošanas laikā un vismaz 10 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas, jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par kariprazīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā attīstības anomālijas žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Reagila lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus. Pēc kariprazīna terapijas pārtraukšanas vismaz 10 nedēļas jālieto kontracepcijas līdzekļi sakarā ar aktīvo daļu lēno elimināciju.

Jaundzimušiem, kuri bija pakļauti antipsihotisko līdzekļu (ieskaitot kariprazīnu) iedarbībai grūtniecības trešā trimestra laikā, ir blakusparādību risks, tai skaitā ekstrapiramidālo un/vai pārtraukšanas simptomu, kas var atšķirties pēc smaguma pakāpes un izpausmes ilguma pēc dzemdībām. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniiju, trīci, miegainību, respiratoro distresu un barošanās traucējumiem. Šīm komplikācijām ir dažādas smaguma pakāpes; kamēr dažos gadījumos simptomi ir pašierobežojoši, citos gadījumos jaundzimušajiem bija vajadzīgs intensīvās terapijas nodaļas atbalsts un ilgstoša hospitalizācija. Līdz ar to jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kariprazīns vai tā galvenie aktīvie metabolīti izdalās cilvēka pienā. Kariprazīns un tā metabolīti izdalījās žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar kariprazīnu barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Kariprazīna ietekme uz cilvēka fertilitāti nav izvērtēta. Pētījumos ar žurkām tika novērota zemāka fertilitāte mātītēm un zemāks apaugļošanās indekss (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kariprazīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina, ka nedrīkst apkalpot bīstamus mehānismus, tostarp transportlīdzekļus, kamēr nav pārliecības, ka terapija ar Reagila viņus nelabvēlīgi neietekmē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot kariprazīnu devās no 1,5 – 6 mg, bija akatīzija (19%) un parkinsonisms (17,5%). Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidējas smaguma pakāpes.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un ieteiktajiem terminiem 1.tabulā, pamatojoties uz apkopotajiem datiem no šizofrēnijas pētījumiem ar kariprazīnu.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, visbiežākās vispirms, izmantojot sekojošu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības samazināšanās secībā.

1.tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas attīstījās pacientiem ar šizofrēniju.

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$)	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija Eozinofīlija	Neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Samazināts vairogdziedzera stimulējošais hormons asinīs	Hipotireoidisms	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Dislipidēmija Ķermeņa masas palielināšanās Samazināta apetīte Palielināta apetīte	Patoloģisks nātrija līmenis asinīs Cukura diabēts Palielināts glikozes līmenis asinīs		
Psihiskie traucējumi		Miega traucējumi ¹ Nemiers	Pašnāvnieciska uzvedība Delīrijs Depresija Samazināts libido Paaugstināts libido Erektīlā disfunkcija		
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija ² Parkinsonisms ³	Sedācija Reibonis Distonija ⁴ Citas ekstrapiramidālās slimības un patoloģiski kustību traucējumi ⁵	Tardīvā diskinēzija Diskinēzija ⁶ Dizestēzija Letarģija	Krampji/Konvulsijas Amnēzija Afāzija	Ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms
Acu bojājumi		Neskaidra redze	Paaugstināts intraokulārais spiediens Akomodācijas traucējumi	Katarakta Fotofobija	

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1,000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10,000 līdz <1/1,000)	Nav zināmi
			Samazināts redzes asums Acu kairinājums		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahiaritmija	Sirds vadīšanas traucējumi Bradiaritmija QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā Patoloģisks T vilnis elektrokardiogrammā		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Žagas		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana Slikta dūša Aizcietējumi	Gastroezofagālā refluksa slimība	Disfāģija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināts aknu enzīmu līmenis	Palielināts bilirubīna līmenis asinīs		Toksisks hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze izsitumi		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Palielināts kreatinīna fosfatāzes līmenis asinīs		Rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Dizūrija Pollakiūrija		
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1,000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10,000 līdz <1/1,000)	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums	Slāpes		

¹Miega traucējumi: bezmiegs, patoloģiski sapņi/nakts murgi, diennakts ritma miega traucējumi, disomnija, miegainība, grūtības iemigt, miegs ar pārtraukumiem, nakts murgi, miega traucējumi, mēnessērdzība, pārāk agri pamošāšanās.

²Akatīzija: akatīzija, psihomotorā hiperaktivitāte, nemierīgums.

³Parkinsonisms: akinēzija, bradikinēzija, bradifrēnija, zobrata fenomens, ekstrapiramidālie traucējumi, gaitas traucējumi, hipokinēzija, locītavu stīvums, trīce, hipomīmija, muskuļu rigiditāte, skeletomuskulārs stīvums, pakauša rigiditāte, parkinsonisms.

⁴Distonija: blefarospazmas, distonija, muskuļu sasprindzinājums, oromandibulāra distonija, spastisks greizais kakls, trisms.

⁵Citas ekstrapiramidālās slimības un patoloģiski kustību traucējumi: līdzsvara traucējumi, bruksisms, siekalošanās, dizartrija, gaitas izmaiņas, patoloģisks ceļgala reflekss, hiporefleksija, kustību traucējumi, nemierīgo kāju sindroms, siekalu hipersekrecija, mēles kustību traucējumi.

⁶Diskinēzija: horeoatetoze, diskinēzija, vaibstīšanās, okulogēriskā krīze, izbāzta mēle.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Lēcas apduļķošanās/Katarakta

Kataraktas attīstīšanās tika novērota neklīniskajos kariprazīna pētījumos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc klīniskajos pētījumos tika stingri kontrolēta kataraktas veidošanās ar spraugas lampas izmeklējumiem un pacienti ar kataraktu tika izslēgti. Kariprazīna klīniskās izstrādes šizofrēnijas programmas laikā tika ziņots par dažiem kataraktas gadījumiem, kas raksturojās ar nelielu lēcas apduļķošanos, bez redzes traucējumiem (13/3192; 0,4%). Visbiežāk ziņotā ar acu bojājumu saistītā blakusparādība bija neskaidra redze (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazīns: 22/2048; 1,1%).

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)

Īstermiņa pētījumos EPS biežums tika novērots 27%, 11,5%, 30,7% un 15,1% pacientu, kas tika ārstēti attiecīgi ar kariprazīnu, placebo, risperidonu un aripiprazolu. Par akatīziju tika ziņots 13,6%, 5,1%, 9,3% un 9,9% pacientu, kas tika ārstēti attiecīgi ar kariprazīnu, placebo, risperidonu un aripiprazolu. Parkinsonisms tika konstatēts 13,6%, 5,7%, 22,1% un 5,3% pacientu, kuri tika ārstēti attiecīgi ar kariprazīnu, placebo, risperidonu un aripiprazolu. Distonija tika novērota 1,8%, 0,2%, 3,6% un 0,7% pacientu, kuri tika ārstēti attiecīgi ar kariprazīnu, placebo, risperidonu un aripiprazolu.

Ilgtermiņa iedarbības saglabāšanas pētījuma placebo kontrolētajā daļā, EPS bija 13,7% kariprazīna grupā salīdzinājumā ar 3,0% placebo pacientu grupā. Par akatīziju tika ziņots 3,8% pacientu, kuri tika ārstēti ar kariprazīnu salīdzinājumā ar 2,0% placebo grupā. Parkinsonisms tika konstatēts 7,8% un 1,0% pacientu, attiecīgi, kariprazīna un placebo grupā.

Negatīvo simptomu pētījumā par EPS tika ziņots 14,3% pacientiem, kuri tika ārstēti ar kariprazīnu un 11,7% risperidonu. Par akatīziju tika ziņots 10,0% pacientu, kuri tika ārstēti ar kariprazīnu un 5,2% ar risperidonu. Parkinsonisms tika konstatēts attiecīgi 5,2% un 7,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar kariprazīnu un risperidonu. Vairums EPS gadījumu bija vieglas vai vidējas intensitātes un tos varēja ārstēt ar parastām anti-EPS zālēm. Zāļu lietošanas pārtraukšanas biežums sakarā ar EPS saistītām nevēlamām blakusparādībām bija zems.

Venoza trombembolija (VTE)

VTE gadījumi, tai skaitā plaušu embolijas un dziļo vēnu trombozes gadījumi ir tikuši ziņoti saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu. Biežums nav zināms.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Lietojot antipsihotiskus līdzekļus, bieži tiek novērots paaugstināts aknu transamināžu līmenis (alanīnaminotransferāze [ALAT], aspartāminotransferāze [ASAT]). Kariprazīna klīniskajos pētījumos ar ALAT, ASAT līmeņa paaugstināšanos saistīto nevēlamo blakusparādību biežums bija 2,2% kariprazīna, 1,6% risperidona un 0,4% placebo ārstētiem pacientiem. Nevienam ar kariprazīnu ārstētam pacientam netika novērots nekāds aknu bojājums.

Ķermeņa masas pārmaiņas

Īstermiņa pētījumos bija nedaudz lielāka vidējā ķermeņa masas palielināšanās kariprazīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, attiecīgi, 1kg un 0,3 kg. Ilgtermiņa iedarbības saglabāšanas pētījumā klīniski būtiskas ķermeņa masas pārmaiņas no terapijas sākuma līdz beigām netika konstatētas (1,1 kg kariprazīna un 0,9 kg placebo). Pētījuma atklātajā fāzē, 20 nedēļu ilgas kariprazīna terapijas laikā 9% pacientu tika konstatēti potenciāli klīniski būtisks (PKB) ķermeņa masas pieaugums (definēts kā $\geq 7\%$ pieaugums), bet dubultmaskētajā fāzē 9,8% pacientu, kuri turpināja kariprazīna terapiju, bija PKB ķermeņa masas pieaugums salīdzinājumā ar 7,1% pacientu, kuri tika randomizēti saņemt placebo pēc 20 nedēļu ilgas kariprazīna terapijas. Negatīvo simptomu pētījumā vidējās ķermeņa masas pārmaiņas bija -0,3 kg kariprazīna un +0,6 kg risperidona grupā, un PKB ķermeņa masas pieaugums tika novērots 6% kariprazīna grupā, bet 7,4% risperidona grupā.

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskajā pētījumā ar mērķi izvērtēt QT intervāla pagarināšanos, lietojot kariprazīnu, netika konstatēta QT intervāla pagarināšanās salīdzinājumā ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Citos klīniskajos pētījumos, lietojot kariprazīnu, tika ziņots tikai par dažiem, nebūtiskiem QT intervāla pagarināšanās gadījumiem. Ilgtermiņa atklātas terapijas periodā 3 pacientiem (0,4%) bija QTcB >500 msek., vienam bija arī QTcF >500 msek. QTcB >60 msek. pieaugums, salīdzinot ar sākumstāvokli, tika novērots 7 pacientiem (1%) un QTcF - 2 pacientiem (0,3%). Ilgtermiņa efektivitātes nodrošināšanas pētījuma atklātās fāzes laikā QTcB >60 msek. pieaugums, salīdzinot ar sākumstāvokli, tika novērots 12 pacientiem (1,6%) un QTcF - 4 pacientiem (0,05%). Dubultaklā terapijas periodā, QTcB >60 msek. pieaugums, salīdzinot ar sākumstāvokli, tika novērots 3 ar kariprazīnu ārstētiem pacientiem (3,1%) un 2 ar placebo ārstētiem pacientiem (2%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nejauša akūta pārdozēšana (48 mg/dienā) bija ziņota vienam pacientam. Šim pacientam bija ortostāze un sedācija. Pacients pilnībā atveseļojās tajā pašā dienā.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšanai vajadzētu koncentrēties uz atbalstošu terapiju, tai skaitā adekvātu elpceļu caurlaidības nodrošināšanu, skābekļa piegādi un ventilāciju un simptomātisku terapiju. Nekavējoties jāskatās kardiovaskulārā uzraudzība, ietverot nepārtrauktu elektrokardiogrāfisku kontroli, lai atklātu iespējamās aritmijas. Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jāievada antiholīnērgiski līdzekļi. Tā kā kariprazīns izteikti saistās ar plazmas proteīniem, hemodialīze diez vai būs lietderīga pārdozēšanas ārstēšanai. Cieša medicīniska uzraudzība un kontrole jāturpina tik ilgi, līdz pacients atveseļojas.

Kariprazīnam nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi. ATĶ kods: N05AX15

Darbības mehānisms

Kariprazīna darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Taču kariprazīna terapeitiskā iedarbība varētu būt mediēta ar daļēju agonistisku iedarbību uz dopamīna D₃, D₂ (K_i lielumi, attiecīgi, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) un serotonīna 5-HT_{1A} receptoriem (K_i lielumi 1,4-2,6 nM), kas kombinēti ar antagonistisku iedarbību uz serotonīna 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} un histamīna H₁ receptoriem (K_i lielumi, attiecīgi, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM un 23,3 nM). Kariprazīnam ir zema afinitāte ar serotonīna 5-HT_{2C} un α 1adrenerģiskiem receptoriem (K_i lielumi, attiecīgi, 134 nM un 155nM). Kariprazīnam nav manāmas afinitātes pret holīnerģiskiem muskarīna receptoriem (IC₅₀ > 1000 nM). Diviem galvenajiem aktīvajiem metabolītiem, desmetilkariprazīnam un didesmetilkariprazīnam ir līdzīga saistīšanās ar receptoriem *in vitro* un līdzīgs funkcionālās darbības profils kā galvenajai aktīvajai vielai.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vivo neklīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka kariprazīns farmakoloģiski efektīvās devās saistās ar D₃ receptoriem līdzīgā mērā kā ar D₂ receptoriem. Lietojot kariprazīnu 15 dienas terapeitisko devu robežās pacientiem ar šizofrēniju, konstatēja no devas atkarīgu dopamīna D₃ un D₂ receptoru noslogojumu smadzenēs (ar izdevīgāku noslogojumu reģionos ar augstāku D₃ izpausmi).

Kariprazīna ietekme uz QT intervālu tika pētīta pacientiem ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem. No Holtera monitora atvasināti elektrokardiogrāfiski novērtējumi tika iegūti no 129 pacientiem vairāk nekā divpadsmit stundu periodā gan sākumstāvoklī, gan līdzsvara koncentrācijā. QT intervāla pagarināšanās netika novērota, lietojot devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas (9 mg/dienā vai 18 mg/dienā). Pētījumā nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar kariprazīnu, QTc pagarinājums nepārsniedza \geq 60 msek no sākumstāvokļa, kā arī nevienam pacientam nenovēroja QTc > 500 msek.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte īstermiņa lietošanas laikā

Kariprazīna efektivitāte akūtas šizofrēnijas ārstēšanai tika pētīta trīs daudzcentru, daudznacionālos, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos 6 nedēļu pētījumos, iesaistot 1754 pacientus vecumā no 18 līdz 60 gadiem. Visos akūtās šizofrēnijas pētījumos primārais mērķa kritērijs bija kopējā punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6. nedēļai Pozitīvo un negatīvo sindromu skalā (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) un sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6. nedēļai Vispārēju klīnisko simptomu smaguma izvērtēšanas (*Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S*) reitīnga skalā. Daudznacionālā placebo kontrolētā pētījumā testa jutībai, lietojot fiksētas 1,5 mg, 3,0 mg un 4,5 mg kariprazīna devas un 4,0 mg risperidona devu, visas kariprazīna devas un aktīvā kontroles deva pierādīja statistiski būtisku gan primārā, gan sekundārā mērķa kritēriju uzlabošanos, salīdzinājumā ar placebo. Citā daudznacionālā placebo kontrolētā pētījumā testa jutībai, lietojot fiksētas 3,0 mg un 6,0 mg kariprazīna devas un 10 mg aripiprazola devu gan kariprazīna devas, gan aktīvā kontroles deva pierādīja statistiski būtisku gan primārā, gan sekundārā mērķa kritēriju uzlabošanos salīdzinājumā ar placebo. Trešā daudznacionālā placebo kontrolētā pētījumā, lietojot fiksētas/elastīgas 3,0-6,0 mg un 6,0-9,0 mg kariprazīna devas, abās kariprazīna grupās tika pierādīta statistiski būtiska gan primārā, gan sekundārā mērķa kritēriju uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo.

Primārā galarezultāta parametru rezultāti ir apkopoti zemāk 2. tabulā. Sekundārā galarezultāta parametru (*CGI*) un papildus mērķa kritēriju rezultāti bija atbalstoši primārajam mērķa kritērijam.

2.tabula. PANSS kopējā punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6 nedēļai akūtas šizofrēnijas paasināšanās pētījumos ITT populācijā.

	<i>Sākmstāvoklis Vidējais ± SD</i>	<i>Izmaiņas LS vidējais (SE)</i>	<i>Terapijas atšķirība salīdzinot ar placebo (95% TI)</i>	<i>P-lielums</i>
Kopējais PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazīns 1,5 mg/dienā	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazīns 3 mg/dienā	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazīns 4,5 mg/dienā	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidons 4 mg/dienā	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazīns 3 mg/dienā	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazīns 6 mg/dienā	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazols 10 mg/dienā	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazīns 3 līdz 6 mg/dienā	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazīns 6 līdz 9 mg/dienā	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

TI = ticamības intervāls; ITT = *intent to treat*; LS vidējais = mazākās kvadrātsaknes vidējais; PANSS = Pozitīvo un negatīvo sindromu skala.

*salīdzinājumā ar placebo

Efektivitāte ilgtermiņa lietošanas laikā

Kariprazīna efektivitāte, lai nodrošinātu antipsihotisko iedarbību, tika pētīta randomizētā izstāšanās, ilgtermiņa klīniskā pētījumā. Kopumā 751 pacienti ar akūtas šizofrēnijas simptomiem 20 nedēļas tika ārstēti ar kariprazīnu 3-9 mg dienā, no kuriem 337 saņēma kariprazīnu devās 3 līdz 6 mg dienā. Stabilizētie pacienti tika randomizēti saņemt fiskētas kariprazīna 3 līdz 6 mg (n=51) vai placebo devas (n=51) dubultklā veidā līdz pat 72 nedēļām. Primārais pētījuma galarezultāts bija laiks līdz recidīvam. 49% ar placebo ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar 21,6% ar kariprazīnu ārstētiem pacientiem līdz pētījuma beigām bija šizofrēnijas simptomu recidīvs. Laiks līdz recidīvam (92 vs 326 dienas, pamatojoties uz 25. procentīli) tāpēc bija būtiski ilgāks kariprazīna grupā nekā placebo grupā (p=0,009).

Efektivitāte šizofrēnijas gadījumā, kur dominējošie ir negatīvie simptomi

Kariprazīna efektivitāte šizofrēnijas gadījumā ar dominējošiem negatīviem simptomiem tika pētīta 26 nedēļu ilgā daudzcentru, dubultklā un aktīvi kontrolētā klīniskajā pētījumā. Pacientiem ar dominējošiem negatīviem šizofrēnijas simptomiem (n=461) tika pētīts kariprazīns (devās 3-6 mg, mērķdeva – 4,5 mg) salīdzinājumā ar risperidonu (devās 3-6 mg, mērķdeva – 4 mg). 86% pacientu bija jaunāki par 55 gadiem, 54% no tiem bija vīrieši.

Noturīgi dominējošie negatīvie simptomi tika definēti kā simptomi, kas ilgst vismaz 6 mēnešus ar augstu negatīvo simptomu līmeni un zemu pozitīvo simptomu līmeni, [(pēc PANSS faktoru negatīvo simptomu punktu skaita ≥ 24 , punktu skaits ≥ 4 ar vismaz 2 no 3 PANSS punktiem (N1: nav emociju, N4: nav motivācijas un N6: nabadzīga valoda) un PANSS faktoru pozitīvo simptomu punktu skaits ≤ 19]. Pacienti ar sekundāriem negatīviem simptomiem, piemēram, ar vidēji smagiem vai smagiem depresijas simptomiem un klīniski būtisku parkinsonismu (EPS), netika iekļauti.

Statistiski būtiska uzlabošanās attiecībā uz izmaiņām no sākumstāvokļa primārā efektivitātes parametra, PANSS faktoru negatīvo simptomu punktu skaitā (*PANSS-FSNS*) tika novērota gan ar kariprazīnu, gan

ar risperidonu ārstēto pacientu grupās ($p < 0,001$). Taču statistiski būtiska atšķirība ($p = 0,002$) par labu kariprazīnam, nevis risperidonam, tika novērota sākot ar 14. nedēļu un vēlāk (3. tabula). Statistiski būtiska uzlabošanās attiecībā uz izmaiņām no sākumstāvokļa sekundārā efektivitātes parametra, personīgās un sociālās uzvedības (*Personal and Social Performance (PSP)*) kopējo punktu skaitā tika novērota gan ar kariprazīnu, gan ar risperidonu ārstēto pacientu grupās ($p < 0,001$). Taču statistiski būtiska atšķirība ($p < 0,001$) par labu kariprazīnam, nevis risperidonam, tika novērota sākot ar 10. nedēļu un vēlāk (3. tabula).

Atšķirības vispārēju klīnisko simptomu smaguma izvērtēšanas (*Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S*) ($p = 0,005$) un uzlabošanās ($p < 0,001$) reitinga skalā, kā arī *PANSS-FSNS* atbildes reakcijās (*PANSS FSNS* $\geq 30\%$ uzlabošanās 26. nedēļā; $p = 0,003$) bija atbalstoši primārā un sekundārā efektivitātes parametru atradei.

3. tabula. Pētījuma RGH-188-005 rezultātu kopsavilkums

Efektivitātes parametri	Kariprazīns LS vidējais	Risperidons LS vidējais	Aprēķinātās terapijas atšķirības	95%TI	P vērtība
PANSS-FSNS vidējais sākumstāvoklī	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS vidējais 26. nedēļā	18,5	19,6	-	-	-
PANSS faktoru skalas negatīvo simptomu skaits (FSNS) no CFB līdz 26. nedēļai	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Kopējais PSP sākumstāvoklī	48,8	48,2	-	-	-
Kopējais PSP 26. nedēļā	64,0	59,7	-	-	-
Kopējais PSP no CFB līdz 26. nedēļai	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CFB- *change from baseline* = izmaiņas no sākumstāvokļa

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par kariprazīnu vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās šizofrēnijas ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kariprazīnam ir divi farmakoloģiski aktīvi metabolīti, desmetilkariprazīns (DCAR) un didesmetilkariprazīns (DDCAR). Kopējā kariprazīna (kariprazīns + DCAR un DDCAR kopā) iedarbība tuvojās 50% no iedarbības kāda ir līdzsvara koncentrācijā ~1 nedēļu pēc ikdienas lietošanas, bet 90% no līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegta 3 nedēļu laikā. Līdzsvara koncentrācijā DDCAR iedarbība ir apmēram divas līdz trīs reizes augstāka nekā kariprazīnam, un DCAR iedarbība ir apmēram 30% no kariprazīna iedarbības.

Uzsūkšanās

Kariprazīna absolūtā biopieejamība nav zināma. Pēc perorālas lietošanas kariprazīns uzsūcas labi. Pēc atkārtotu devu lietošanas kariprazīns un galvenie aktīvie metabolīti maksimālo koncentrāciju plazmā parasti sasniedz apmēram 3-8 stundās pēc lietošanas.

Pēc vienas 1,5 mg kariprazīna devas lietošanas kopā ar augsta tauku satura maltīti (900 – 1000 kalorijas) neradīja būtisku ietekmi uz kariprazīna C_{max} vai AUC ($AUC_{0-\infty}$ palielinās par 12%, C_{max} samazinās < 5% pēc ēšanas *vs* tukšā dūšā). Maltītes ietekme uz metabolītu DCAR un DDCAR iedarbību arī bija minimāla.

Kariprazīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Izkliede

Ņemot vērā populācijas farmakokinētisko analīzi, kariprazīna šķīstamais izkļiedes tilpums (V/F) bija 926 l, 475 l DCAR un 1568 l DDCAR, kas norāda uz plašo kariprazīna un tā galveno aktīvo metabolītu izkļiedi. Kariprazīns un tā galvenie aktīvie metabolīti izteikti saistās (96-97% CAR, 94%-97% DCAR un 92%-97% DDCAR) ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Kariprazīns tiek metabolizēts demetilācijas (DCAR un DDCAR), hidroksilācijas (hidroksi-kariprazīns, HCAR) un kombinētas demetilācijas un hidroksilācijas (hidroksi-desmetilkariprazīns, HDCAR, un hidroksi-didesmetilkariprazīns, HDDCAR) ceļā. HCAR, HDCAR un HDDCAR metabolīti pēc tam tiek biotransformēti par tiem atbilstošiem sulfātu un glikuronīdu konjugātiem. Kariprazīna dealkilēšanās un sekojošas oksidācijas ceļā tiek izveidots papildus metabolīts, dezdihlorofenil-piperazīna kariprazīna (DDCPPCAR) skābe.

Kariprazīns tiek metabolizēts par DCAR un HCAR ar CYP3A4 un mazākā mērā ar CYP2D6. DCAR tālāk tiek metabolizēts par DDCAR un HDCAR arī ar CYP3A4 un mazākā mērā ar CYP2D6. DDCAR tālāk tiek metabolizēts par HDDCAR ar CYP3A4.

Kariprazīns un tā galvenie aktīvie metabolīti nav P-glikoproteīna (P-gp), organisko anjonu transportpolipeptīdu 1B1 un 1B3 (OATP1B1 un OATP1B3) un krūts vēža rezistentā proteīna (BCRP) substrāti. Tas liek domāt, ka kariprazīna mijiedarbība ar P-gp, OATP1B1, OATP1B3 un BCRP inhibitoriem ir maz ticama.

Eliminācija

Kariprazīna un tā galveno aktīvo metabolītu eliminācija galvenokārt notiek caur metabolismu aknās. Pēc 12,5 mg/dienā kariprazīna lietošanas pacientiem ar šizofrēniju, 20,8% no devas tika izvadīti ar urīnu kā kariprazīns un tā metabolīti.

Tikai 1,2% no devas tika izvadīti ar urīnu un 3,7% no devas ar fēcēm neizmainītā kariprazīna veidā.

Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods (kariprazīnam un DCAR 1-3 dienas un DDCAR 13-19 dienas) nav prognozējams laiks, kad tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija vai koncentrācijas samazināšanās plazmā pēc terapijas pārtraukšanas. Lai ārstētu pacientus, kuri saņem kariprazīnu, efektīvais eliminācijas pusperiods ir daudz būtiskāks nekā terminālais eliminācijas pusperiods. Kariprazīna un DCAR efektīvais (funkcionālais) eliminācijas pusperiods ir ~ 2 dienas, DDCAR 8 dienas un kopējais kariprazīna ~ 1 nedēļa. Pēc devas lietošanas pārtraukšanas (uz laiku) vai izbeigšanas kopējā kariprazīna koncentrācija plazmā pakāpeniski samazināsies. Kopējā kariprazīna koncentrācija plazmā samazināsies par 50% ~ 1 nedēļas laikā, un kopējā kariprazīna koncentrācija samazināsies vairāk nekā par 90% ~ 3 nedēļu laikā.

Linearitāte/nelinearitāte

Kariprazīna un tā divu galveno aktīvo metabolītu, desmetilkariprazīna (DCAR) un didesmetilkariprazīna (DDCAR), iedarbība plazmā pēc atkārtotas lietošanas terapeitisko devu robežās no 1,5 līdz 6 mg palielinās proporcionāli.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Tika veikta populācijas farmakokinētiskā modelēšana, izmantojot datus par pacientiem, kuri tika iekļauti kariprazīna šizofrēnijas klīniskajā programmā ar dažādām nieru funkcijas pakāpēm, tai skaitā normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss (CrCl) \geq 90 ml/min), kā arī viegliem (CrCl 60-89 ml/min) un vidēji smagiem (CrCl 30-59 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Nav būtiskas saistības starp kariprazīna plazmas klīrensu un kreatinīna klīrensu.

Kariprazīns nav pētīts pacientiem ar smagiem (CrCl < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem (A un B klases pēc *Child-Pugh*) tika veikts 2-pakāpju pētījums (vienreizēja 1mg kariprazīna deva [A daļa] un 0,5 mg kariprazīna dienā 14 dienas ilgi [B daļa]). Pēc vienreizējas 1 mg kariprazīna devas vai 0,5 mg kariprazīna devas 14 dienas ilgi, pacientiem, kuriem ir viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, bija apmēram par 25% augstāka kariprazīna iedarbība (C_{max} un AUC) un ne vairāk kā apmēram par 45% zemāka galveno aktīvo metabolītu, desmetilkariprazīna un didesmetilkariprazīna iedarbība, nekā veselīgiem cilvēkiem. Kopējā aktīvās vielas (CAR+DCAR+DDCAR) iedarbība (AUC un C_{max}) samazinās attiecīgi par 21-22% un 13-15% vieglu vai vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar veselīgiem pacientiem, ja tiek ņemtas vērā nesaistītās + saistītās koncentrācijas, bet attiecībā uz nesaistītā kopējās aktīvās vielas samazināšanos par 12-13% un palielināšanos par 20-25% tika aprēķināta attiecīgi pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc daudzkārtēju kariprazīna devu lietošanas.

Kariprazīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecums, dzimums un rase

Farmakokinētiskā (PK) populācijas analīze norādīja, ka nav klīniski būtiskas atšķirības PK parametros (kopējā kariprazīna un tā galveno aktīvo metabolītu AUC un C_{max}), pamatojoties uz vecumu, dzimumu un rasi. Šajā analīzē tika iekļauti 2844 dažādu rasu pacienti, tai skaitā 536 pacienti vecumā no 50-65 gadiem. No 2844 pacientiem 933 bija sievietes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smēķēšana

Tā kā kariprazīns nav CYP1A2 substrāts, nav sagaidāms, ka smēķēšana ietekmēs kariprazīna farmakokinētiku.

Kariprazīna iespēja ietekmēt citas zāles

In vitro kariprazīns un tā galvenie aktīvie metabolīti neinducēja CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 enzīmus un nebija CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitori.

In vitro kariprazīns un tā galvenie aktīvie metabolīti nebija inhibitori OATP1B1, OATP1B3, BCRP transportieriem, organiskam katjonu transportierim 2 (OCT2) un organiskiem anjonu transportieriem 1 un 3 (OAT1 un OAT3). DCAR un DDCAR nebija inhibitori P-gp transportierim, lai gan kariprazīns ir P-gp inhibitors zarnās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kariprazīna lietošana suņiem izraisīja bilaterālu kataraktu un sekundāras izmaiņas tīklenē (tīklenes atslāpošanās un cistiska deģenerācija). Acu toksicitātes gadījumā zāļu iedarbība (kopējā kariprazīna AUC), pie kuras nekādu nevēlamu ietekmi nenovēroja (*no-observed-adverse-effect-level, NOAEL*), ir 4,2 reizes lielāka nekā klīniskā (AUC) iedarbība maksimāli ieteicamās devās cilvēkiem (*maximal recommended human dose, MRHD*) – 6 mg/dienā. 2 gadus ilgā pētījumā ar klīniski būtisku iedarbību tika novērots palielināts tīklenes deģenerācijas/atrofijas biežums albīnām žurkām.

Pie klīniski būtiskas iedarbības žurkām, suņiem un pelēm tika novērota fosfolipidoze plaušās (ar vai bez iekaisumu) un suņiem virsnieru dziedzeru garozā. Suņiem tika novērots iekaisums plaušās, 1 gadu lietojot *NOAEL*, kas ir 2,7 (tēviņiem) un 1,7 (mātītēm) reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība *MRHD*. Iekaisums netika novērots otrā mēneša beigās pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, pie iedarbības, kas ir 4,2 reizes lielāka nekā *MRHD*; taču iekaisums joprojām saglabājās, lietojot lielākas devas.

Žurkām (tikai mātītēm) tika novērota virsnieru dziedzeru hipertrofija, kas 4,1 reizi pārsniedza klīnisko iedarbību *MRHD* un žurkām klīniski būtisku kopējā kariprazīna koncentrāciju plazmā. Virsnieru dziedzeru garozas hipertrofija/hiperplāzija un vakuolizācija/vezikulācija tika novērota suņiem pie *NOAEL*, kas ir 4,2 reizes lielāka nekā klīniskā iedarbība *MRHD*.

Klīniski nozīmīgā iedarbībā, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu mg/m², žurku mātītēm tika novēroti zemāki fertilitātes un apaugļošanās indeksi. Tēviņiem nekāda ietekme uz fertilitāti netika novērota (līdz pat 4,3 reizes pārsniedzot *MRHD*).

Kariprazīna lietošana žurkām organoģenēzes laikā izraisīja malformācijas, samazinātu mazuļu izdzīvošanu un attīstības aizkavēšanos pie zāļu iedarbības, kas ir mazāka nekā iedarbība *MRHD* 6 mg/dienā cilvēkam. Trušiem kariprazīns izraisīja toksicitāti mātītēm, bet nebija fetotoksisks iedarbībā, kas 5,8 reizes pārsniedza *MRHD*.

Kariprazīna lietošanas laikā klīniski būtiskās iedarbībās grūsnām žurkām organoģenēzes, grūsnības un laktācijas periodā, samazinājās gan postnatālā izdzīvošana, gan dzimšanas masa, gan pirmās paaudzes mazuļiem ķermeņa masa pēc atšķiršanas no zīdītājas. Bez tam tika novēroti bāli, auksti ķermeņi un attīstības aizkavēšanās (neattīstītas/mazattīstītas nieru papillas un samazināta satrūkšanās reakcija uz skaņas kairinājumu tēviņiem) devās, kas nebija toksiskas mātei. Pirmās paaudzes mazuļiem reproduktīvās spējas nebija traucētas; taču otrās paaudzes mazuļiem arī bija līdzīgas klīniskās pazīmes un mazāka ķermeņa masa.

Kariprazīns un tā metabolīti laktācijas laikā izdalījās žurku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Preželatinēta (kukurūzas) ciete
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks (1,5 mg kapsula)

Titāna dioksīds (E 171)
Želatīns

Kapsulas apvalks (3 mg kapsula)

Alūra sarkanais AC (E 129)
Briljantzilais FCF (E 133)
Titāna dioksīds (E 171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Želatīns

Kapsulas apvalks (4,5 mg kapsula)

Alūra sarkanais AC (E 129)
Briljantzilais FCF (E 133)
Titāna dioksīds (E 171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Želatīns

Kapsulas apvalks (6 mg kapsula)

Briljantzilais FCF (E 133)
Alūra sarkanais AC (E 129)
Titāna dioksīds (E 171)
Želatīns

Apdrukas tinte (melna: 1,5 mg, 3 mg un 6 mg kapsulas)

Šellaka
Melns dzelzs oksīds (E 172)
Propilēnglikols
Kālija hidroksīds

Apdrukas tinte (balta: 4,5 mg kapsulas)

Šellaka

Titāna dioksīds (E 171)

Propilēnglikols

Simetikons

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi, cieti PVH/PE/PVDH blisteri, kas termiski noslēgti ar cieto alumīnija folijas pārklājumu, iepakoti kartona kastītē.

Reagila 1,5 mg un Reagila 3 mg cietās kapsulas

Kartona kastītē ir 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vai 98 cietās kapsulas

Reagila 4,5 mg un Reagila 6 mg cietās kapsulas

Kartona kastītē ir 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vai 98 cietās kapsulas

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1209/001-042

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PADZ)**

Šo zāļu PADZ iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 1,5 mg kariprazīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas
14 cietās kapsulas
21 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
49 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

QR kods tiks iekļauts

www.reagila.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

reagila 1,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 3 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrochlorīdu, kas atbilst 3 mg kariprazīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī Alūra sarkano AC (E 129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas
14 cietās kapsulas
21 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
49 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

QR kods tiks iekļauts
www.reagila.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

reagila 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 3 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 4,5 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrochlorīdu, kas atbilst 4,5 mg kariprazīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī Alūra sarkano AC (E 129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas
21 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
49 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

QR kods tiks iekļauts

www.reagila.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

reagila 4,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 4,5 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 6 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrochlorīdu, kas atbilst 6 mg kariprazīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī Alūra sarkano AC (E 129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

7 cietās kapsulas
21 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
49 cietās kapsulas
56 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
84 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

QR kods tiks iekļauts

www.reagila.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

reagila 6 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Reagila 6 mg cietās kapsulas
cariprazinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Gedeon Richter Plc.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Reagila 1,5 mg cietās kapsulas

Reagila 3 mg cietās kapsulas

Reagila 4,5 mg cietās kapsulas

Reagila 6 mg cietās kapsulas

Cariprazinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīga slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Reagila un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Reagila lietošanas
3. Kā lietot Reagila
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Reagila
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Reagila un kādam nolūkam tās lieto

Reagila satur aktīvo vielu kariprazīnu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem. To lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir šizofrēnija.

Šizofrēnija ir slimība, kas raksturojas ar tādiem simptomiem kā: dzird, redz vai sajūt lietas, kas patiesībā tur nav (halucinācijas), aizdomīgums, kļūdaini uzskati, nesakarīga runa un uzvedība, un emocionāls trulums. Cilvēki ar šādiem stāvokļiem var izjust depresiju, vainas apziņu, trauksmi, sasprindzinājumu, nespēju uzsākt vai pabeigt plānotās darbības, nevēlēšanos sarunāties, emocionālu atbildes reakciju trūkumu uz situācijām, kas parasti stimulē jūtas citiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Reagila lietošanas

Nelietojiet Reagila šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kariprazīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs lietojat zāles, lai ārstētu:
 - hepatītu, ko izraisa C hepatīta vīruss (zāles, kas satur boceprevīru un telaprevīru);
 - bakteriālas infekcijas (zāles, kas satur klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu un nafcilīnu);
 - tuberkulozi (zāles, kas satur rifampicīnu);
 - HIV infekciju (zāles, kas satur kobicistatu, indinavīru, nelfinavīru, ritonavīru, sakvinavīru un etravirīnu);
 - sēnīšu infekcijas (zāles, kas satur itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu un flukonazolu);
 - Kušinga sindromu, kad organismā tiek ražots pārāk daudz kortizols (zāles, kas satur ketokonazolu);
 - depresiju (augu valsts līdzekli, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*) un zāles, kas satur nefazodonu);
 - epilepsiju un krampjus (zāles, kas satur karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu);
 - sirds slimības (zāles, kas satur diltiazemu un verapamilu);

- miegainību (zāles, kas satur modafinilu);
- augstu spiedienu plaušās (zāles, kas satur bosentānu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir jebkādas domas vai sajūtas, kas liek sev darīt pāri vai izdarīt pašnāvību. Domas par pašnāvību un pašnāvnieciska uzvedība, visticamāk, ir terapijas sākumposmā;
- ja Jums rodas sekojošo kombinācija: drudzis, svīšana, ātra elpošana, muskuļu stīvums un vairāk vai mazāk izteikta miegainība (var būt ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma pazīmes).

Pirms Reagila lietošanas vai Reagila terapijas laikā, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- kādreiz ir bijis vai tikai sāk attīstīties nemiers un nespēja mierīgi nosēdēt. Šie simptomi var attīstīties pašā Reagila terapijas sākumā. Ja tā notiek, pastāstiet par to ārstam;
- kādreiz ir bijušas vai tikai sāk attīstīties patoloģiskas, neapzinātas kustības, visbiežāk mēles vai sejas. Ja tā notiek, pastāstiet par to ārstam;
- redzes traucējumi. Ārsts Jums ieteiks apmeklēt acu ārstu;
- neregulāra sirdsdarbība vai kādam citam Jūsu ģimenē anamnēzē ir bijusi neregulāra sirdsdarbība (tai skaitā to, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, ko novēro EKG kontroles laikā), un pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat citas zāles, jo tās var izraisīt vai pasliktināt EKG izmaiņas;
- augsts vai zems asinsspiediens, sirds asinsvadu slimība. Ārsts Jums regulāri izmērīs asinsspiedienu;
- reibonis pieceļoties kājās, sakarā ar asinsspiediena krišanos, kas var izraisīt ģīboni;
- anamnēzē asins recekļi vai kādam citam Jūsu ģimenē ir bijuši asins recekļi, jo asins recekļu veidošanās saista ar zālēm, ko lieto šizofrēnijas ārstēšanai;
- anamnēzē insults, it īpaši, ja esat gados vecāks, vai zināt, ka Jums ir citi insulta riska faktori. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs pamanāt jebkādas insulta pazīmes;
- demence (atmiņas zudums un citu garīgo spēju zudums), it īpaši, ja esat gados vecāks;
- Parkinsona slimība;
- ja Jums ir cukura diabēts vai cukura diabēta riska faktori (piem., aptaukošanās, vai kādam citam Jūsu ģimenē ir cukura diabēts). Ārstam regulāri būs jāpārbauda cukura līmenis Jūsu asinīs, jo to var paaugstināt Reagila. Augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes ir pārmērīgas slāpes, izteikti liels urīna daudzums, palielināta apetīte un vājums;
- anamnēzē krampji vai epilepsija.

Palielināta ķermeņa masa

Reagila var izraisīt būtisku ķermeņa masas pieaugumu, kas var ietekmēt Jūsu veselību. Tādēļ ārsts regulāri pārbaudīs Jums svaru.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, jo nav dati par šādiem pacientiem.

Citas zāles un Reagila

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūs nedrīkstat lietot Reagila kopā ar noteiktām citām zālēm (skatīt punktu “Nelietojiet Reagila”).

Lietojot Reagila kopā ar dažām citām zālēm, var būt nepieciešams pielāgot Reagila vai citu zāļu devu. Šīs ir zāles, ko lieto, lai ārstētu sirds slimības, kas satur digoksīnu, asins atšķaidītājus, kas satur dabīgastrānu, vai zāles, kas ietekmē Jūsu garīgo funkciju.

Reagila kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Reagila lietošanas laikā nedrīkst dzert greipfrūtu sulu.
Reagila lietošanas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā Reagila terapijas laikā jālieto efektīva kontracepcija. Pat tad, ja ārstēšana ir pārtraukta, kontracepcijas metodes jālieto vismaz 10 nedēļas pēc pēdējās Reagila devas lietošanas. Tas ir tādēļ, ka zāles saglabājas Jūsu organismā vēl kādu brīdi pēc pēdējās devas lietošanas.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, ja vien ārsts Jums nav to ieteicis darīt.

Ja ārsts būs nolēmis, ka Jums jālieto šīs zāles grūtniecības laikā, ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu mazuli pēc dzimšanas. Tas ir tādēļ, ka jaundzimušajiem, kuru mātes lietojušas šīs zāles grūtniecības pēdējā trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos) var attīstīties sekojoši simptomi:

- trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, elpošanas problēmas un grūtības ar barošanu.

Ja Jūsu mazulim attīstās kāds no šiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs lietojat Reagila, jo nevar izslēgt risku bērnam. Vaicājiet padomu ārstam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pastāv neliels vai vidējs risks, ka zāles var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar šīm zālēm terapijas laikā var attīstīties miegainība, reibonis un redzes traucējumi (skatīt 4. punktu). Nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus, kamēr Jūs noskaidrojat, ka šīs zāles neietekmē Jūs negatīvā veidā.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg cietās kapsulas satur Alūra sarkano AC (E 129)

Alūra sarkanais AC ir krāsviela, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Reagila

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā sākuma deva ir 1,5 mg vienu reizi dienā, iekšķīgi. Pēc tam, ārsts devu var Jums lēnām pielāgot, ar pieaugumu 1,5 mg, atkarībā no tā, kā terapija uz Jums iedarbojas.

Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 6 mg dienā.

Lietojiet Reagila katru dienu vienā un tajā pašā laikā neatkarīgi no ēdienreizes.

Ja pirms Reagila uzsākšanas, Jūs lietojāt citas zāles šizofrēnijas ārstēšanai, ārsts izlems, vai pakāpeniski pārtraukt citu zāļu lietošanu, vai pārtraukt uzreiz, un kā pielāgot Reagila devu. Ārsts Jūs arī informēs kā rīkoties, ja Jūs pārejat no Reagila lietošanas uz citām zālēm.

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Ja Jums ir smagi nieru vai aknu darbības traucējumi, Reagila var būt Jums nepiemērots. Konsultējieties ar ārstu.

Gados vecāki pacienti

Ārsts rūpīgi izvēlēsies Jums piemērotu devu, atbilstoši vajadzībām.

Reagila nedrīkst lietot gados vecākiem pacientiem ar demenci (atmiņas zudums).

Ja esat lietojis Reagila vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Reagila vairāk nekā ārsts Jums ieteicis vai, piemēram, bērns nejauši to lietojis, sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz tuvāko slimnīcu, paņemot līdzīgu šo zāļu iepakojumu. Jums var būt

reibonis no zemā asinsspiediena, miegainība, nogurums vai patoloģiskas ķermeņa kustības un grūtības nostāvēt kājās vai staigāt.

Ja esat aizmirsis lietot Reagila

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja ir gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietošanu kā parasti.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja aizmirsāt lietot divas vai vairākas devas, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Reagila

Ja Jūs pārtraucat lietot šīs zāles, Jūs zaudēsiet šo zāļu iedarbību. Pat ja Jūs jūtaties labāk, Jūs nedrīkstat izmainīt vai pārtraukt ikdienas Reagila devu lietošanu, ja vien ārsts Jums to ir teicis, jo Jums var atgriezties slimības simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- smaga alerģiska reakcija, izpaužas kā drudzis, mutes, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, elpas trūkums, nieze, izsitumi uz ādas un dažreiz asinsspiediena pazemināšanās. (*Retas blakusparādības*);
- drudža, svīšanas, muskuļu stīvuma un vairāk vai mazāk izteiktas miegainības kombinācija. Tās var būt tā saucamā ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma pazīmes. (*Blakusparādības, kuru biežums nav zināms*);
- neizskaidrojamas muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai muskuļu vājums. Tās var būt muskuļu bojājumu pazīmes, kas var izraisīt smagus nieru darbības traucējumus. (*Retas blakusparādības*).
- simptomi, kas saistīti ar asins recekļiem vēnā, it īpaši kāju vēnās (simptomi ir: pietūkums, sāpes, apsārtums kājā), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un elpošanas grūtības. (*Blakusparādības, kuru biežums nav zināms*).
- domas vai sajūtas, kas liek sev darīt pāri vai izdarīt pašnāvību, pašnāvības mēģinājumu. (*Retākas blakusparādības*).

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

- Nemiera sajūta un nespēja mierīgi nosēdēt.
- Parkinsonisms, medicīniskais stāvoklis ar daudz un dažādiem simptomiem, kas ietver samazinātas vai lēnas kustības, lēnu domāšanu, ekstremitāšu kustības (zobratu rigiditāti), šļūcošus soļus, trīci, neizteiktu sejas izteiksmi vai seju bez izteiksmes, muskuļu stīvumu, siekalošanos.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz pat 1 no 10 cilvēkiem)

- Nemiers.
- Miegainība, grūtības iemigt, patoloģiski sapņi, nakts murgi, mēnessērdzība.
- Reibonis.
- Patvaļīgas vijīgas kustības un dīvainas pozas.
- Pārmērīga zobu griešana vai cieša žokļa sakošana, siekalošanās, ilgstoša mirkšķināšana kā atbildes reakcija piesitot pa pieri (patoloģisks reflekss), kustību traucējumi, mēles kustību traucējumi (tie ir tā saucamie ekstrapiramidālie simptomi).
- Neskaidra redze.
- Augsts asinsspiediens.
- Ātra, neregulāra sirdsdarbība.
- Samazināta vai palielināta ēstgriba.
- Slikta dūša, vemšana, aizcietējumi.

- Palielināta ķermeņa masa.
- Nogurums.
- Sekojošo var novērot laboratoriskos izmeklējumos:
 - paaugstināti aknu enzīmu rādītāji,
 - paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs,
 - patoloģisks lipīdu daudzums (t.i., holesterīns un/vai tauki) asinīs.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz pat 1 no 100 cilvēkiem)

- Depresija.
- Pēkšņs vai smags apjukums.
- Griešanās sajūta.
- Nepatīkama, patoloģiska sajūta uz pieskārienu.
- Miegainība, enerģijas trūkums vai nepietiekoša interese kaut ko darīt.
- Patvaļīgas kustības, visbiežāk, mēles vai sejas. Tas var rasties pēc īslaicīgas vai ilgtermiņa lietošanas.
- Samazināta vai paaugstināta dzimumtieksme, erekcijas traucējumi.
- Acu kairinājums, augsts spiediens acīs, slikts redzes asums.
- Acs nespēja automātiski mainīt redzes fokusu no tāluma uz tuvumu.
- Zems asinsspiediens.
- Patoloģiski EKG rādītāji, patoloģiski nervu impulsi sirdī.
- Lēna, neregulāra sirdsdarbība.
- Žagošanās.
- Grēmas.
- Slāpes.
- Sāpes urinējot.
- Neparasti bieža un masīva urinācija.
- Nieze, izsitumi.
- Cukura diabēts.
- Sekojošo var novērot laboratoriskos izmeklējumos:
 - patoloģisks nātrija līmenis asinīs,
 - paaugstināts glikozes (cukura) līmenis asinīs, paaugstināts žults pigmentu (bilirubīns), līmenis asinīs,
 - anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits),
 - palielināts noteiktu balto asins šūnu skaits,
 - samazināts vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz pat 1 no 1000 cilvēkiem)

- Krampji.
- Atmiņas zudums, spējas runāt zudums.
- Acu diskomforta sajūta spilgtā gaismā.
- Acs lēcas apduļķošanās, kas izraisa redzes pasliktināšanos (katarakta).
- Grūtības norīt.
- Samazināts noteiktu balto asins šūnu skaits, tas var padarīt Jūs vairāk uzņēmīgu pret infekcijām.
- Pavājināta vairogdziedzera darbība.

Blakusparādības ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Aknu iekaisums (sāpes labajā vēdera augšdaļā, dzeltenīgs acs baltumi un āda, vājums, drudzis).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Reagila

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz" un "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt blisteri ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Reagila satur

- Aktīvā viela ir kariprazīns.
Reagila 1,5 mg: Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 1,5 mg kariprazīna.
Reagila 3 mg: Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 3 mg kariprazīna.
Reagila 4,5 mg: Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 4,5 mg kariprazīna.
Reagila 6 mg: Katra cietā kapsula satur kariprazīna hidrohlorīdu, kas atbilst 6 mg kariprazīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
Reagila 1,5 mg cietās kapsulas: preželatinēta (kukurūzas) ciete, magnija stearāts, titāna dioksīds (E 171), želatīns, melnā apdrukas tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), propilēnglikols, kālija hidroksīds).
Reagila 3 mg cietās kapsulas: preželatinēta (kukurūzas) ciete, magnija stearāts, Alūra sarkanais AC (E 129), briljantzilais FCF (E 133), titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), želatīns, melnā apdrukas tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), propilēnglikols, kālija hidroksīds) (skatīt arī 2. apakšpunktu).
Reagila 4,5 mg cietās kapsulas: preželatinēta (kukurūzas) ciete, magnija stearāts, Alūra sarkanais AC (E 129), briljantzilais FCF (E 133), titāna dioksīds (E 171), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), želatīns, baltā apdrukas tinte (šellaka, titāna dioksīds (E 171), propilēnglikols, simetikons).
Reagila 6 mg cietās kapsulas: preželatinēta (kukurūzas) ciete, magnija stearāts, briljantzilais FCF (E 133), Alūra sarkanais AC (E 129), titāna dioksīds (E 171), želatīns, melnā apdrukas tinte (šellaka, melnais dzelzs oksīds (E 172), propilēnglikols, kālija hidroksīds).

Reagila ārējais izskats un iepakojums

- Reagila 1,5 mg cietās kapsulas: 4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdrucku "GR 1.5" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.
- Reagila 3 mg cietās kapsulas: 4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar zaļu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdrucku "GR 3" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.
- Reagila 4,5 mg cietās kapsulas: 4. izmēra (apmēram 14,3 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar zaļu necaurspīdīgu vāciņu un zaļu necaurspīdīgu korpusu ar baltas tintes apdrucku "GR 4.5" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

- Reagila 6 mg cietās kapsulas: 3. izmēra (apmēram 15,9 mm garas) cietās želatīna kapsulas ar violetu necaurspīdīgu vāciņu un baltu necaurspīdīgu korpusu ar melnas tintes apdruku "GR 6" uz kapsulas korpusa. Kapsulas piepildītas ar baltu vai dzeltenīgi baltu pulveri.

Kapsulas ir iepakotas caurspīdīgā, cietā PVH/PE/PVDH blisterī, kas termiski noslēgts ar cieto alumīnija folijas pārklājumu. Blisteri iepakoti kartona kastītē.

Reagila 1,5 mg un Reagila 3 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vai 98 cietās kapsulas.

Reagila 4,5 mg un Reagila 6 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos, kas satur 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vai 98 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Recordati BV
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 676 353 0 262

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka un atjaunināta informācija par šīm zālēm ir pieejama skenējot zemāk esošo QR kodu un ārējo kartona kastīti, izmantojot viedtālruni.

Tāda pati informācija ir pieejama sekojošā vietnē: www.reagila.com

“QR kods tiks iekļauts” + www.reagila.com

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>