

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Reagila 1,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 1,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

Reagila 3 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 0,0003 mg barvila alurno rdeče AC (E 129).

Reagila 4,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 4,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 0,0008 mg barvila alurno rdeče AC (E 129).

Reagila 6 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 6 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 0,0096 mg barvila alurno rdeče AC (E 129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Reagila 1,5 mg trde kapsule

Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljena iz bele neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 1.5« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z mešanico belega do rumenkasto belega praška.

Reagila 3 mg trde kapsule

Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljena iz zelene neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 3« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z mešanico belega do rumenkasto belega praška.

Reagila 4,5 mg trde kapsule

Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljene iz zelene neprozorne kapice in zelenega neprozornega telesa z napisom iz belega črnila »GR 4.5« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z mešanico belega do rumenkasto belega praška.

Reagila 6 mg trde kapsule

Trda želatinska kapsula velikosti 3 (približno 15,9 mm dolžine), sestavljena iz škrlatne neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 6« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z mešanico belega do rumenkasto belega praška.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Reagila je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen začetni odmerek kariprazina je 1,5 mg enkrat na dan. Nato se lahko odmerek po potrebi počasi povečuje v korakih po 1,5 mg do največjega odmerka 6 mg/dan. V skladu s klinično presojo lečečega zdravnika je treba vzdrževati najmanjši učinkovit odmerek. Spremembe odmerka, zaradi dolge razpolovne dobe kariprazina in njegovih aktivnih presnovkov, v plazmi v celoti ne bodo vidne še nekaj tednov. Bolnike je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov in odziva na zdravljenje še nekaj tednov po uvedbi kariprazina in po vsaki spremembi odmerka (glejte poglavje 5.2).

Prehod z drugih antipsihotikov na kariprazin

Pri prehodu z drugega antipsihotika na kariprazin je treba razmisliti o postopnem navzkrižnem titriranju, s postopnim ukinjanjem predhodnega zdravljenja ob uvedbi zdravljenja s kariprazinom.

Prehod na drug antipsihotik s kariprazina

Pri prehodu s kariprazina na drug antipsihotik postopno navzkrižno titriranje ni potrebno, nov antipsihotik je treba uvesti v najmanjšem odmerku in prekiniti zdravljenje s kariprazinom. Upoštevati je treba, da se koncentracije kariprazina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi zmanjšajo za 50 % v ~1 tednu (glejte poglavje 5.2).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila, mora izpuščeni odmerek vzeti čim prej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, naj bolnik izpuščeni odmerek preskoči in vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Ni priporočljivo vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCl, *creatinine clearance*) ≥ 30 ml/min in < 89 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost kariprazina nista bili ocenjeni pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CrCl < 30 ml/min). Uporaba kariprazina se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (seštevek od 5 do 9 po Child-Pughu). Varnosti in učinkovitosti kariprazina niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena od 10 do 15 po Child-Pughu). Uporaba kariprazina se pri bolnikih s hudo okvaro jeter ne priporoča (glejte

poglavje 5.2).

Starejši

Razpoložljivi podatki pri starejših bolnikih, starih ≥ 65 let, zdravljenih s kariprazinom, ne zadoščajo za ugotovitev, ali se njihov odziv razlikuje od odziva pri mlajših bolnikih (glejte poglavje 5.2). Odmerek je treba pri starejših bolnikih izbrati bolj previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kariprazina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Reagila se uporablja peroralno in jemlje enkrat na dan ob istem času dneva s hrano ali brez nje.

Med jemanjem kariprazina se je treba izogibati alkoholu (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilne misli in vedenje

Možnost samomorilnosti (samomorilne misli, poskus samomora in izvršen samomor) spremlja psihične bolezni in o njej običajno poročajo ob uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja. Ob antipsihotičnem zdravljenju je potreben natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem.

Akatizija, nemir

Akatizija in nemir sta pogosta neželena učinka antipsihotikov. Akatizija je motnja gibanja, za katero sta značilna občutek notranjega nemira in nujna potreba po stalnem gibanju pa tudi gibi, kot so zibanje med stanjem ali sedenjem, dviganje stopal kot pri korakanju na mestu in prekrižanje ter odkrižanje nog med sedenjem. Ker kariprazin povzroči akatizijo in nemir, ga je treba pri bolnikih, ki so nagnjeni k simptomom akatizije ali jih že kažejo, uporabljati previdno. Akatizija se razvije zgodaj med zdravljenjem, zato je pomembno natančno spremljanje v prvi fazi zdravljenja. Preprečevanje vključuje počasno povečevanje odmerka; ukrepi zdravljenja vključujejo blago zmanjšanje odmerka kariprazina ali uvedba zdravila proti EPS. Odmerek se lahko prilagodi glede na odziv in prenašanje zdravila pri posamezniku (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom, sestavljen iz potencialno ireverzibilnih, ritmičnih, nehotnih gibov, pretežno jezika in/ali obraza, ki se lahko pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki. Če se znaki in simptomi tardivne diskinezije pojavijo pri bolnikih, zdravljenih s kariprazinom, je treba razmisliti o prekinitvi uporabe.

Parkinsonova bolezen

Antipsihotična zdravila, predpisana bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, lahko poslabšajo osnovno bolezen in simptome Parkinsonove bolezni. Zdravnik mora pretehtati tveganja in koristi predpisovanja kariprazina bolnikom s Parkinsonovo boleznijo.

Očesni simptomi/katarakta

V predkliničnih študijah s kariprazinom so pri psih odkrili motnjavo leče/katarakto (glejte poglavji 4.8 in 5.3). Vendar pa vzročne povezanosti med spremembami leče/katarakto, ki so jo opazili v študijah pri ljudeh, in uporabo kariprazina niso dokazali. Ne glede na to je treba bolnikom, pri katerih se razvijajo simptomi, ki so morebiti povezani s katarakto, svetovati pregled pri oftalmologu in jih pred nadaljevanjem zdravljenja ponovno oceniti.

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

V povezavi z zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o sindromu, ki se imenuje NMS in se lahko konča s smrtjo. Klinični znaki NMS so hiperpireksija, mišična togost, zvišane ravni kreatin fosfokinaze v serumu, spremenjen duševni status in znaki avtonomne labilnosti (nereden utrip ali krvni tlak, tahikardija, diaforeza in motnje srčnega ritma). Dodatni znaki lahko vključujejo mioglobinurijo (rabdmiolizo) in akutno ledvično odpoved. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, značilni za NMS, ali se mu nepojasnjeno zviša telesna temperatura brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba takoj prekiniti zdravljenje s kariprazinom.

Epileptični napadi in konvulzije

Kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali stanj, ki lahko znižajo prag za epileptične napade.

Starejši bolniki z demenco

Kariprazina niso preučili pri starejših bolnikih z demenco, zato se zaradi večjega tveganja za umrljivost zdravljenje starejših bolnikov z demenco ne priporoča.

Tveganje za cerebrovaskularne dogodke

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah so v populaciji dementskih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov zabeležili 3-kratno povečanje tveganja za cerebrovaskularne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Povečanja tveganja za ostale antipsihotike ali druge populacije bolnikov ni mogoče izključiti. Kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap.

Kardiovaskularne motnje

Spremembe krvnega tlaka

Kariprazin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo kot tudi hipertenzijo (glejte poglavje 4.8). Kariprazin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi kardiovaskularnimi boleznimi, ki povečajo nagnjenost za spremembe krvnega tlaka. Krvni tlak je potrebno nadzorovati.

Spremembe elektrokardiograma (EKG)

Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, se lahko pojavi podaljšanje intervala QT. V klinični študiji, zasnovani za ocenjevanje podaljšanja intervala QT, niso opazili podaljšanja intervala QT pri kariprazinu v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). V kliničnih študijah so s kariprazinom opazili le nekaj podaljšanj intervala QT, ki niso bila resna (glejte poglavje 4.8). Zato je treba kariprazin uporabljati previdno pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo ali pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko povzročijo podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1).

Venska tromboembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih VTE. Bolniki, ki prejemajo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, zato je treba pred in med zdravljenjem s kariprazinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih z diagnozo sladkorne bolezni ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen (npr. debelost, sladkorna bolezen v družinski anamnezi), ki se začnajo zdraviti z atipičnimi antipsihotiki, je treba spremljati ravni glukoze v serumu. V kliničnih študijah s kariprazinom so poročali o neželenih učinkih, povezanih z glukozo (glejte poglavje 5.1).

Spremembe telesne mase

Med uporabo kariprazina so opazili znatno povečanje telesne mase. Pri bolnikih je treba redno spremljati telesno maso (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

3 mg, 4,5 mg in 6 mg trde kapsule zdravila Reagila vsebujejo barvilo alurno rdeče AC (E 129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možen vpliv drugih zdravil na kariprazin

Pri presnovi kariprazina in njegovih glavnih presnovkov, desmetil kariprazina (DCAR) in didesmetil kariprazina (DDCAR), v največji meri posreduje CYP3A4 z manjšim prispevkom CYP2D6.

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, je pri kratkotrajnem sočasnem dajanju (4 dni) povzročil dvakratno povečanje izpostavljenosti skupnemu kariprazinu v plazmi (vsota kariprazina in njegovih aktivnih presnovkov), ob upoštevanju nevezane ali nevezane + vezane učinkovine.

Zaradi dolge razpolovne dobe aktivnih sestavin kariprazina se lahko pri daljšem sočasnem dajanju pričakuje nadaljnje povečanje izpostavljenosti skupnemu kariprazinu v plazmi. Sočasna uporaba kariprazina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Izogibati se je treba uživanju soka grenivke.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba kariprazina z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A4 lahko povzroči pomembno zmanjšanje skupne izpostavljenosti kariprazinu, zato je sočasno dajanje kariprazina in močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, rifampicina, šentjanževke (*Hypericum perforatum*), bosentana, efavirenza, etravirina, modafinila, nafcilina) kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci CYP2D6

Pot, pri kateri posreduje CYP2D6, ima manjšo vlogo pri presnovi kariprazina, glavna pot poteka prek CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Zato ni verjetno, da bi zaviralci CYP2D6 imeli klinično pomemben učinek na presnovo kariprazina.

Možnost vpliva kariprazina na druga zdravila

Substrati P-glikoproteina (P-gp)

Kariprazin je zaviralec P-gp *in vitro* pri teoretični največji koncentraciji v prebavilih. Klinične posledice tega učinka niso povsem znane, vendar bo morda treba pri uporabi substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, kot sta dabigatran in digoksin, bolnika dodatno spremljati in prilagoditi odmere.

Hormonski kontraceptivi

V študiji medsebojnega delovanja 28-dnevno zdravljenje s 6 mg kariprazina na dan ni imelo klinično

pomembnih učinkov na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela).

Farmakodinamične interakcije

Glede na primarne učinke kariprazina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Reagila v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in alkoholom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Reagila ne zanosijo. Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 10 tednov po zadnjem odmerku zdravila Reagila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kariprazina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije pri živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, vključno z razvojnimi malformacijami pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Reagila ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Po prekinitvi zdravljenja s kariprazinom je treba kontracepcijo uporabljati še vsaj 10 tednov zaradi počasnega izločanja aktivnih sestavin.

Pri novorojencih, izpostavljenih antipsihotikom (vključno s kariprazinom) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za neželene učinke, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko po resnosti in trajanju po porodu razlikujejo. Obstajajo poročila o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah prehranjevanja. Resnost teh zapletov je bila različna; v nekaterih primerih so simptomi izzveneli sami, v drugih primerih pa je bilo treba novorojenca zdraviti v intenzivni enoti, ob dolgi hospitalizaciji. Novorojenca je zato treba pozorno spremljati.

Dojenje

Ni znano, ali se kariprazin ali njegovi glavni aktivni presnovki izločajo v materino mleko. Kariprazin in njegovi presnovki so se pri podganah v laktaciji izločali v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem s kariprazinom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Učinkov kariprazina na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh niso ugotavljali. V študijah na podganah so opazili zmanjšane indekse plodnosti in zanositve pri samicah. (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kariprazin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da nevarnih strojev, vključno z motornimi vozili, ne upravljajo, dokler se ne prepričajo, da zdravilo Reagila nanje nima neželenih vplivov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka s kariprazinom v celotnem razponu odmerkov (1,5-6 mg)

sta bila akatizija (19 %) in parkinsonizem (17,5 %). Večina dogodkov je bila blagih do zmernih.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila na podlagi združenih podatkov študij kariprazina pri bolnikih s shizofrenijo so prikazani po organskih sistemih in s prednostnimi izrazi v preglednici 1.

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila, ki se pojavljajo pri bolnikih s shizofrenijo

MedDRA Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija, eozinofilija	nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivo st	
Bolezni endokrinega sistema			zmanjšanje ravni tiroideo stimulirajočega hormona v krvi	hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		dislipidemija, povečanje telesne mase, zmanjšan apetit, zvečan apetit	nenormalne ravni natrija v krvi, sladkorna bolezen, povečanje ravni glukoze v krvi		
Psihiatrične motnje		motnje spanja ¹ , tesnoba	samomorilno vedenje, delirij, depresija, zmanjšanje libida, povečanje libida, erektilna disfunkcija		
Bolezni živčevja	akatizija ² , parkinsonize m ³	sedacija, omotica, distonija ⁴ , druge ekstrapiramidne bolezni in motnje z nenormalnim gibanjem ⁵	tardivna diskinezija, diskinezija ⁶ , disesteziya, letargija	epileptični napadi/konvulzije, amnezija, afazija	nevroleptični maligni sindrom
Očesne bolezni		zamegljen vid	povečanje očesnega tlaka, motnje akomodacije, zmanjšana ostrina vida,	katarakta, fotofobija	

MedDRA Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost
			draženje očesa		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica		
Srčne bolezni		tahiaritmija	motnje srčne prevodnosti, bradiaritmija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, nenormalen val T na elektrokardiogramu		
Žilne bolezni		hipertenzija	hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			kolcanje		
Bolezni prebavil		bruhanje, navzea, zaprtje	gastroezofagealna refluksna bolezen	disfagija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišanje vrednosti jetrnih encimov	zvišanje ravni bilirubina v krvi		toksični hepatitis
Bolezni kože in podkožja			pruritus, izpuščaji		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		povečanje ravni kreatinin fosfokinaze v krvi		rabdomioliza	
Bolezni sečil			disurija, polakisurija		
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					odtegnitveni sindrom pri novorojencu (glejte poglavje 4.6)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	žeja		

¹Motnje spanja: nespečnost, nenormalne sanje/nočne more, motnje cirkadianega ritma spanja, dissomnija, hipersomnija, začetna nespečnost, vmesna nespečnost, nočne more, motnje spanja, somnambulizem, končna nespečnost

²Akatizija: akatizija, psihomotorična hiperaktivnost, nemir

³Parkinsonizem: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, okorelost po tipu zobatega kolesa, ekstrapiramidne

motnje, motnje hoje, hipokinezija, okorelost sklepov, tremor, obraz maske, mišična togost, mišično-skeletna togost, togost vratu, parkinsonizem

⁴Distonija: blefarospazem, distonija, mišična napetost, oromandibularna distonija, tortikolis, trizmus

⁵Druge ekstrapiramidne bolezni in motnje z nenormalnim gibanjem: motnje ravnovesja, bruksizem, slinjenje, disartrija, odstopanja v hoji, nenormalni glabelarni refleksi, hiporefleksija, motnje gibanja, sindrom nemirnih nog, povečano izločanje sline, motnje gibanja jezika

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnjava leče/katarakta

V nekliničnih študijah s kariprazinom so opazili razvoj katarakt (glejte poglavje 5.3). Zato so v kliničnih študijah razvoj katarakte natančno spremljali s pregledi s špranjsko svetilko, bolnike z obstoječo katarakto pa izključili. Med kliničnim razvojnim programom kariprazina za zdravljenje shizofrenije so poročali o nekaj primerih katarakte, za katere je bila značilna manjša motnjava leče brez okvare vida (13/3192; 0,4 %). Nekateri od teh bolnikov so imeli sočasne moteče dejavnike. Očesni neželeni dogodek, o katerem so najpogosteje poročali, je bil zamegljen vid (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazin: 22/2048; 1,1 %).

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

V kratkoročnih študijah so opazili incidenco EPS pri 27 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, 11,5 % bolnikov, ki so dobivali placebo, 30,7 % bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 15,1 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom. O akatiziji so poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, 5,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo, 9,3 % bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 9,9 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom. O parkinsonizmu so poročali pri 13,6 % bolnikih, zdravljenih s kariprazinom, 5,7 % bolnikih, ki so dobivali placebo, 22,1 % bolnikih, zdravljenih z risperidonom, in 5,3 % bolnikih, zdravljenih z aripiprazolom. Distonijo so opazili pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, 0,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo, 3,6 % bolnikov, zdravljenih z risperidonom, in 0,7 % bolnikov, zdravljenih z aripiprazolom.

V s placebom nadzorovanem delu dolgoročne študije vzdrževanja učinkovitosti so EPS opazili pri 13,7 % bolnikov v skupini s kariprazinom v primerjavi s 3,0 % v skupini s placebom. O akatiziji so poročali pri 3,9 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, v primerjavi z 2,0 % v skupini s placebom. O parkinsonizmu so poročali pri 7,8 % bolnikih v skupini s kariprazinom in 1,0 % v skupini s placebom.

V študiji negativnih simptomov so o EPS poročali pri 14,3 % bolnikov v skupini s kariprazinom in 11,7 % bolnikov, zdravljenih z risperidonom. O akatiziji so poročali pri 10,0 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, in 5,2 % v skupini z risperidonom. O parkinsonizmu so poročali pri 5,2 % bolnikih v skupini s kariprazinom in 7,4 % bolnikih v skupini z risperidonom. Večina primerov EPS je bila blagih do zmernih po intenzivnosti in obvladljivih z običajnimi zdravili proti EPS. Stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, povezanih z EPS, je bila majhna.

Venska tromboembolija (VTE)

Pri antipsihotikih so poročali o primerih VTE, vključno s primeri pljučne embolije in primeri globoke venske tromboze, z neznano pogostostjo.

Zvišane vrednosti jetrnih transaminaz

Zvišane vrednosti jetrnih transaminaz (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST]) so pri antipsihotičnem zdravljenju pogoste. V kliničnih študijah s kariprazinom je bila incidenca zvišanja vrednosti ALT, AST 2,2 % pri kariprazinu, 1,6 % pri risperidonu in 0,4 % pri placebo. Noben od bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, ni imel poškodb na jetrih.

Spremembe telesne mase

V kratkoročnih študijah so opazili blago povprečno zvečanje telesne mase v skupini s kariprazinom v primerjavi s skupino s placebom; 1 kg oz. 0,3 kg. V dolgoročni študiji vzdrževanja učinkovitosti ni bilo klinično pomembnih razlik v spremembi telesne mase od izhodišča do konca zdravljenja (1,1 kg za kariprazin in 0,9 kg za placebo). V odprti fazi študije so med 20 tedni zdravljenja s kariprazinom pri 9,0 % bolnikov poročali o potencialno klinično pomembnem zvečanju telesne mase (opredeljenem kot

zvečanje ≥ 7 %), medtem ko so po 20 tednih odprtega zdravljenja s kariprazinom med dvojno slepo fazo zabeležili potencialno klinično pomembno zvečanje telesne mase pri 9,8 % bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje s kariprazinom, v primerjavi s 7,1 % bolnikov, randomiziranih na placebo. V študiji negativnih simptomov je bila povprečna sprememba telesne mase $-0,3$ kg za kariprazin in $+0,6$ kg za risperidon, potencialno klinično pomembno zvečanje telesne mase so opazili pri 6 % v skupini s kariprazinom ter pri 7,4 % v skupini z risperidonom.

Podaljšanje intervala QT

V klinični študiji, zasnovani za oceno podaljšanja intervala QT, niso opazili podaljšanja intervala QT s kariprazinom v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). V drugih kliničnih študijah s kariprazinom so opazili le nekaj podaljšanj intervala QT, ki niso bila resna. Med dolgoročnim obdobjem odprtega zdravljenja so imeli 3 bolniki (0,4 %) QTcB > 500 msek, ena ženska med njimi je imela tudi QTcF > 500 msek. Povečanje > 60 msek od izhodišča so opazili pri 7 bolnikih (1 %) za QTcB in pri 2 bolnikih (0,3 %) za QTcF. V dolgoročni študiji vzdrževanja učinka so v odprti fazi opazili povečanje > 60 msek od izhodišča pri 12 bolnikih (1,6 %) za QTcB in pri 4 bolnikih (0,5 %) za QTcF. Med dvojno slepim obdobjem zdravljenja so > 60 msek povečanje od izhodišča pri QTcB opazili pri 3 bolnikih, zdravljenih s kariprazinom (3,1 %) in pri 2 bolnikih, ki so prejeli placebo (2 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri enem bolniku so poročali o nenamernem akutnem prevelikem odmerjanju (48 mg/dan). Ta bolnik je bil ortostatičen in sediran. Bolnik je še istega dne povsem okreval.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Obvladovanje prevelikega odmerjanja naj se osredotoča na podporno zdravljenje, vključno z ohranjanjem zadostnih dihalnih poti, oksigenacijo in ventilacijo, in na obvladovanje simptomov. Takoj je treba uvesti kardiovaskularno spremljanje, vključno s stalnim elektrokardiografskim spremljanjem možnih aritmij. V primeru resnih ekstrapiramidnih simptomov je treba dati antiholinergična zdravila. Ker se kariprazin v veliki meri veže na plazemske beljakovine, ni verjetno, da bi bila hemodializa v pomoč pri obravnavanju prevelikega odmerjanja. Dokler bolnik ne okreva, je potrebno pozorno spremljanje in zdravniški nadzor.

Specifični antidot za kariprazin ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC: N05AX15

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja kariprazina ni povsem znan. Vendar pa je lahko terapevtski učinek kariprazina posledica kombinacije delnega agonističnega učinka na receptorje dopamina D₃, D₂ (vrednosti Ki 0,085 do 0,3 nM v primerjavi z 0,49 do 0,71 nM) in serotoninske receptorje 5HT_{1A} (vrednosti Ki 1,4 do 2,6 nM) ter antagonističnega učinka na serotoninske receptorje 5HT_{2B}, 5HT_{2A} in histaminske

receptorje H₁ (vrednosti Ki 0,58 do 1,1 nM, 18,8 nM in 23,3 nM). Kariprazin ima nizko afiniteto za serotoninске receptorje 5HT_{2C} in adrenergične receptorje α₁ (vrednosti Ki 134 nM in 155 nM). Kariprazin nima opazne afinitete za holinergične muskarinske receptorje (IC₅₀ > 1.000 nM). Dva glavna aktivna presnovka, desmetil kariprazin in didesmetil kariprazin, imata *in vitro* podobno vezavo na receptorje in profil funkcionalne aktivnosti kot matična učinkovina.

Farmakodinamični učinki

Predklinične študije *in vivo* so pokazale, da pri farmakološko učinkovitih odmerkih kariprazin zasede receptorje D₃ v podobnem obsegu kot receptorje D₂. Pri bolnikih s shizofrenijo so v terapevtskem razponu odmerkov kariprazina opazili 15-dnevno od odmerka odvisno zasedenost možganskih receptorjev D₃ in D₂ (s preferenčno zasedenostjo v regijah z večjo izraženostjo D₃).

Učinke kariprazina na interval QT so ocenili pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. Ocene, izpeljane iz Holter-elektrokardiografije, so pridobili pri 129 bolnikih v obdobju dvanajst ur ob izhodišču in v stanju ravnovesja. Podaljšanja intervala QT po supratrapevtskih odmerkih (9 mg/dan ali 18 mg/dan) niso opazili. Noben bolnik, zdravljen s kariprazinom, ni imel povečanja QTc ≥ 60 msek od izhodišča, in noben bolnik v študiji ni imel QTc > 500 msek.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri kratkotrajni uporabi

Učinkovitost kariprazina za zdravljenje akutne shizofrenije so preučili v treh multicentričnih, mednarodnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih 6 tednov trajajočih študijah, v katere je bilo vključenih 1.754 bolnikov, starih od 18 do 60 let. V vseh študijah akutne shizofrenije je bila primarni opazovani dogodek sprememba od izhodišča do 6. tedna po lestvici za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma (PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*), drugi opazovani dogodek pa je bila sprememba od izhodišča do 6. tedna po lestvici za ocenjevanje celokupnega kliničnega vtisa glede resnosti (CGI-S, *Clinical Global Impressions-Severity*). V mednarodni, s placebom nadzorovani študiji, v kateri so uporabljali fiksne odmerke 1,5 mg, 3,0 mg in 4,5 mg kariprazina ter 4,0 mg risperidona za občutljivost testa, so vsi odmerki kariprazina in aktivne kontrole pokazali statistično značilno izboljšanje tako primarnega kot sekundarnega opazovanega dogodka v primerjavi s placebom. V drugi mednarodni, s placebom nadzorovani študiji, v kateri so uporabljali fiksne odmerke 3,0 mg in 6,0 mg kariprazina ter 10 mg aripiprazola za občutljivost testa, sta oba odmerka kariprazina in aktivna kontrola pokazali statistično značilno izboljšanje tako primarnega kot sekundarnega opazovanega dogodka v primerjavi s placebom. V tretji mednarodni, s placebom nadzorovani študiji, v kateri so uporabljali fiksne/prilagodljive odmerke od 3,0 mg do 6,0 mg in od 6,0 mg do 9,0 mg kariprazina, sta obe skupini z odmerkoma kariprazina pokazali statistično značilno izboljšanje tako primarnega kot sekundarnega opazovanega dogodka v primerjavi s placebom.

Rezultati parametrov primarnega opazovanega dogodka so povzeti spodaj v preglednici 2. Rezultati parametrov sekundarnega opazovanega dogodka (CGI) in dodatnih opazovanih dogodkov podpirajo primarni opazovani dogodek.

Preglednica 2 Sprememba od izhodišča do 6. tedna v skupni vrednosti PANSS v študijah akutne eksacerbacije shizofrenije pri populaciji ITT

	<i>Izhodišče povprečje ± SD</i>	<i>Sprememba povprečje LS (SE)</i>	<i>Razlika zdravljenja v primerjavi s placebom (95-% IZ)</i>	<i>Vrednost p</i>
Skupni seštevek PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dan	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/dan	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013

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

IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja; povprečje LS = povprečje po metodi najmanjših kvadratov; PANSS = lestvica pozitivnih in negativnih sindromov.

*v primerjavi s placebom

Učinkovitost pri dolgotrajni uporabi

Učinkovitost kariprazina pri vzdrževanju antipsihotičnega učinka so preučili v dolgoročni klinični študiji z randomizirano odtegnitvijo. Skupaj 751 bolnikov z akutnimi simptomi shizofrenije, ki so 20 tednov prejeli kariprazin od 3 do 9 mg/dan, od katerih je 337 prejelo kariprazin v odmerku 3 ali 6 mg/dan. Stabilizirani bolniki so bili nato randomizirani za prejemanje fiksnih odmerkov 3 ali 6 mg kariprazina (n = 51) ali placeba (n = 51) v obdobju do 72 tednov na dvojno slepi način. Primarni opazovani dogodek študije je bil čas do ponovitve. Do konca študije je imelo ponovitev simptomov shizofrenije 49,0 % bolnikov, zdravljenih s placebom, v primerjavi s 21,6 % bolnikov, zdravljenih s kariprazinom. Čas do ponovitve (92 v primerjavi s 326 dnevi na podlagi 25. percentila) je bil tako značilno daljši v skupini s kariprazinom kot v skupini s placebom (p = 0,009).

Učinkovitost pri pretežno negativnih simptomih shizofrenije

Učinkovitost kariprazina pri zdravljenju pretežno negativnih simptomov shizofrenije so preučili v 26-tedenski, multicentrični, dvojno slepi in z učinkovino nadzorovani klinični študiji. Kariprazin (razpon odmerka od 3 do 6 mg, ciljni odmerek 4,5 mg) so preučili v primerjavi z risperidonom (razpon odmerka od 3 do 6 mg, ciljni odmerek 4 mg) pri bolnikih z vztrajnimi, pretežno negativnimi simptomi shizofrenije (n = 461). 86 % bolnikov je bilo mlajših od 55 let, 54 % jih je bilo moških.

Vztrajni pretežno negativni simptomi so bili opredeljeni kot simptomi, ki so trajali vsaj 6 mesecev z visoko stopnjo negativnih simptomov in nizko stopnjo pozitivnih simptomov [faktorska vrednost po lestvici PANSS za negativne simptome (PANSS-FSNS, *PANSS factor score for negative symptoms*) ≥ 24 , vrednost ≥ 4 za vsaj 2 od 3 postavk na lestvici PANSS (N1: čustvena praznosta, N4: pomanjkanje zagona in N6: osiromašen govor) in faktorska vrednost po lestvici PANSS za pozitivne simptome ≤ 19]. Bolniki s sekundarnimi negativnimi simptomi, kot so zmerni do hudi simptomi depresije, in klinično pomembnim parkinsonizmom (EPS) so bili izključeni.

Tako skupina bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, kot skupina bolnikov, zdravljenih z risperidonom, je imela statistično značilno izboljšanje pri spremembi od izhodišča za primarni parameter učinkovitosti, tj. faktorska vrednost po lestvici PANSS za negativne simptome (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Vendar pa so opazili statistično značilno razliko (p = 0,002) v korist kariprazina glede na risperidon od 14. tedna naprej (preglednica 3). Tako skupina bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, kot skupina bolnikov, zdravljenih z risperidonom, je pokazala statistično značilno izboljšanje pri spremembi od izhodišča za sekundarni parameter učinkovitosti, tj. skupna ocena (p < 0,001) po lestvici osebne in socialne delovanja (PSP, *Personal and Social Performance*). Vendar pa so opazili statistično značilno razliko (p < 0,001) v korist kariprazina glede na risperidon od 10. tedna naprej (preglednica 3).

Razlike na lestvicah celokupnega kliničnega vtisa glede resnosti (Clinical Global Impression Severity) (p = 0,005) in izboljšanja (p < 0,001) in stopnja odgovora PANSS-FSNS (PANSS FSNS ≥ 30 % izboljšanje v 26. tednu; p = 0,003) podpirajo izsledke primarnih in sekundarnih parametrov

učinkovitosti.

Preglednica 3 Povzetek rezultatov študije RGH-188-005R

Parametri učinkovitosti	Kariprazin, povprečje najmanjših kvadratov	Risperidon, povprečje najmanjših kvadratov	Ocenjena razlika zdravljenja	95-% IZ	p-vrednost
PANSS-FSNS ob izhodišču	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS v 26. tednu	18,5	19,6	-	-	-
Sprememba PANSS-FSNS od izhodišča do 26. tedna	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Skupni PSP ob izhodišču	48,8	48,2	-	-	-
Skupni PSP v 26. tednu	64,0	59,7	-	-	-
Skupna sprememba PSP od izhodišča do 26. tedna	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Reagila za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje shizofrenije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kariprazin ima dva farmakološko aktivna presnovka s podobno aktivnostjo kot kariprazin, desmetil kariprazin (DCAR) in didesmetil kariprazin (DDCAR). Skupna izpostavljenost kariprazinu (vsota kariprazin + DCAR in DDCAR) se približa 50 % vrednosti izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja po ~1 tednu dnevnega odmerjanja, medtem ko je 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženo v 3 tednih. V stanju ravnovesja je izpostavljenost DDCAR približno dva- do trikrat večja kot izpostavljenost kariprazinu, izpostavljenost DCAR pa je približno 30 % izpostavljenosti kariprazinu.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost kariprazina ni znana. Kariprazin se po peroralnem vnosu dobro absorbira. Po večkratnem dajanju odmerkov se največje koncentracije kariprazina in glavnih aktivnih presnovkov v plazmi običajno pojavijo približno 3 do 8 ur po odmerku. Enkratno dajanje odmerka 1,5 mg kariprazina z obrokom, bogatim z maščobami (900 do 1.000 kalorij) ni pomembno vplivalo na C_{max} ali AUC kariprazina ($AUC_{0-\infty}$ se je povečal za 12 %, C_{max} se je zmanjšal za < 5 % v pogojih s hrano v primerjavi s stanjem na tešče). Tudi učinek hrane na izpostavljenost presnovkom DCAR in DDCAR je bil minimalen.

Kariprazin se lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je bil navidezni volumen porazdelitve (V/F) 916 l za kariprazin, 475 l za DCAR in 1.568 l za DDCAR, kar kaže na obširno porazdelitev kariprazina in njegovih glavnih aktivnih presnovkov. Kariprazin in njegova glavna aktivna presnovka se obsežno vežejo (96 do 97 % za CAR, 94 % do 97 % za DCAR in 92 % do 97 % za DDCAR) na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Presnova kariprazina vključuje demetilacijo (DCAR in DDCAR), hidroksilacijo (hidroksi-kariprazin, HCAR) in kombinacijo demetilacije in hidroksilacije (hidroksi-desmetil kariprazin, HDCAR in hidroksi-didesmetil kariprazin, HDDCAR). Presnovki HCAR, HDCAR in HDDCAR se nato

biotransformirajo v svoje odgovarjajoče sulfatne in glukuronidne konjugate. Dodatni presnovek, dezdiklorofenil piperazin kariprazinska kislina (DDCPPCAR), nastane z dealkilacijo in sledečo oksidacijo kariprazina.

CYP3A4 in v manjšem obsegu CYP2D6 presnavljata kariprazin v DCAR in HCAR. DCAR se s CYP3A4 in v manjši meri s CYP2D6 nadalje presnovi v DDCAR in HDCAR. DDCAR se s CYP3A4 nadalje presnovi v HDDCAR.

Kariprazin in njegovi glavni aktivni presnovki niso substrati P-glikoproteina (P-gp), organskega anionskega transportnega polipeptida 1B1 in 1B3 (OATP1B1 in OATP1B3) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*). To kaže, da interakcija kariprazina z zaviralci P-gp, OATP1B1, OATP1B3 in BCRP ni verjetna.

Izločanje

Izločanje kariprazina in njegovih glavnih aktivnih presnovkov poteka pretežno z jetrno presnovo. Po dajanju kariprazina v odmerku 12,5 mg/dan bolnikom s shizofrenijo se 20,8 % odmerka izloči z urinom v obliki kariprazina in njegovih presnovkov.

Nespremenjenega kariprazina se izloči 1,2 % odmerka z urinom in 3,7 % odmerka z blatom.

S povprečno končno razpolovno dobo (1 do 3 dni za kariprazin in DCAR in 13 do 19 dni za DDCAR) ni možno napovedati časa do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja ali upada koncentracije v plazmi po prekinitvi zdravljenja. Za obravnavo bolnikov, zdravljenih s kariprazinom, je učinkovita razpolovna doba bolj pomembna kot končna razpolovna doba. Učinkovita (funkcionalna) razpolovna doba je ~ 2 dni za kariprazin ter DCAR, 8 dni za DDCAR in ~ 1 teden za skupni kariprazin. Skupne koncentracije kariprazina v plazmi po prenehanju ali prekinitvi odmerjanja upadajo postopoma. Koncentracije skupnega kariprazina v plazmi se zmanjšajo za 50 % v ~ 1 tednu, po ~3 tednih pa je skupni upad koncentracije kariprazina več kot 90 %.

Linearnost

Po večkratnem dajanju se plazemska izpostavljenost kariprazinu in njegovima dvema glavnima aktivnima presnovkoma, desmetil kariprazinu (DCAR) in didesmetil kariprazinu (DDCAR), v razponu terapevtskih odmerkov od 1,5 do 6 mg povečuje sorazmerno.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Modeliranje populacijske farmakokinetike so izvedli s podatki bolnikov, vključenih v klinični program kariprazina za zdravljenje shizofrenije, z različnimi ravnmi okvare ledvic, vključno z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ($CrCl$, *creatinine clearance*) ≥ 90 ml/min), in blago ($CrCl$ 60 do 89 ml/min) ter zmerno ($CrCl$ 30 do 59 ml/min) okvaro ledvic. Pomembnega razmerja med plazemskim očistkom kariprazina in očistkom kreatinina niso ugotovili. Kariprazina niso ocenili pri bolnikih s hudo ($CrCl < 30$ ml/min) okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

2-delno študijo (enkratni odmerek 1 mg kariprazina [del A] in dnevni odmerek 0,5 mg kariprazina v obdobju 14 dni [del B]) so izvedli pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter (razred A in B po Child-Pughu). V primerjavi z zdravimi bolniki so imeli bolniki z blago ali zmerno okvaro jeter po enkratnem odmerku 1 mg kariprazina ali 0,5 mg kariprazina v obdobju 14 dni do približno 25 % večjo izpostavljenost (C_{max} in AUC) kariprazinu in do približno 45 % manjšo izpostavljenost glavnima aktivnima presnovkoma, desmetil kariprazinu in didesmetil kariprazinu.

Skupna izpostavljenost aktivni učinkovini (CAR + DCAR + DDCAR) (AUC in C_{max}) se je zmanjšala za 21 % do 22 % pri blagi ter za 13 % do 15 % pri zmerni okvari jeter v primerjavi z zdravimi prostovoljci ob upoštevanju nevezane + vezane koncentracije, medtem ko so za nevezano skupno učinkovino opazili zmanjšanje za 12 % do 13 % pri bolnikih z blago jetrno okvaro in povečanje za

20 % do 25 % pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, po večkratnem odmerjanju kariprazina.

Kariprazina niso ocenili pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavje 4.2).

Starost, spol in etnična pripadnost

V analizi populacijske farmakokinetike ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih (AUC in C_{max} vsote kariprazina in njegovih glavnih aktivnih presnovkov) na podlagi starosti, spola in etnične pripadnosti. V to analizo je bilo vključenih 2.844 bolnikov različnih etničnih pripadnosti, vključno s 536 bolniki, starimi od 50 do 65 let. Med 2.844 bolniki je bilo 933 žensk (glejte poglavje 4.2). Podatki pri starejših bolnikih, starih več kot 65 let, so omejeni.

Status kajenja

Ker kariprazin ni substrat za CYP1A2, ni pričakovati, da bi kajenje vplivalo na farmakokinetiko kariprazina.

Možnost, da bi kariprazin vplival na druga zdravila

Kariprazin in njegova glavna aktivna presnovka *in vitro* niso inducirali encimov CYP1A2, CYP2B6 ter CYP3A4 in niso bili zaviralci CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4. Kariprazin in njegova glavna aktivna presnovka *in vitro* niso zaviralci prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, BCRP, prenašalca organskih kationov 2 (OCT2) in prenašalcev organskih anionov 1 in 3 (OAT1 in OAT3). DCAR in DDCAR nista bila zaviralca prenašalca P-gp, čeprav je kariprazin pri velikih odmerkih zaviralec P-gp v prebavilih (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kariprazin je pri psih povzročil obojestransko katarakto in sekundarne mrežnične spremembe (odstop mrežnice in cistično degeneracijo). Izpostavljenost (AUC skupnega kariprazina) pri koncentraciji, pri kateri ni opaznih neželenih učinkov (NOAEL, *no-observed-adverse-effect-level*), za toksičnost za oči je 4,2-kratnik klinične izpostavljenosti AUC pri največjem priporočenem odmerku pri človeku (MRHD, *maximal recommended human dose*) 6 mg/dan. Pri albino podganah v 2-letni študiji s klinično pomembnimi izpostavljenostmi so opazili povečano incidenco mrežnične degeneracije/atrofije.

Pri klinično pomembnih izpostavljenostih so opazili fosfolipidozo na pljučih podgan, psov in miši (z vnetjem ali brez) in korteksu nadledvične žleze psov. Vnetje so opazili v pljučih psov, ki so jim vsak dan 1 leto dajali NOAEL pri izpostavljenosti AUC 2,7-kratnik (samci) in 1,7-kratnik (samice) klinične izpostavljenosti pri MRHD. Ob koncu 2-mesečnega obdobja brez zdravlila niso opazili vnetja ob izpostavljenosti, ki je bila 4,2-kratnik klinične izpostavljenosti pri MRHD; vendar je bilo pri večjih odmerkih vnetje še vedno prisotno.

Hipertrofijo korteksa nadledvične žleze so opazili pri 4,1-kratniku kliničnega odmerka MRHD pri podganah (le samice) in pri klinično pomembnih skupnih koncentracijah kariprazina v plazmi pri miših. Pri psih so opazili reverzibilno hipertrofijo/hiperplazijo in vakuolacijo/vezikulacijo korteksa nadledvične žleze z NOAEL, ki je 4,2-kratnik klinične izpostavljenosti pri MRHD 6 mg/dan.

Pri podganjih samicah so opazili nižje indekse plodnosti in zanositve pri klinično pomembnih izpostavljenostih na podlagi mg/m^2 telesne površine. Pri izpostavljenosti do 4,3-kratnika klinične izpostavljenosti pri MRHD niso opazili vpliva na plodnost pri samcih.

Dajanje kariprazina podganam v obdobju organogeneze je povzročilo malformacije, manjše preživetje mladičev in zaostanek v razvoju pri izpostavljenosti zdravlilu, ki je bila nižja od izpostavljenosti pri ljudeh z MRHD 6 mg/dan. Pri kuncih je kariprazin povzročil toksičnost za mater, vendar ni bilo toksičnosti za plod pri izpostavljenosti 5,8-kratnika klinične izpostavljenosti pri MRHD.

Dajanje kariprazina brejim podganam v obdobju organogeneze, v času brejosti in laktacije v klinično

pomembnih izpostavljenostih je pri prvi generaciji mladičev zmanjšalo preživetje po porodu, telesno maso ob porodu in telesno maso po odstavitvi. Poleg tega so opazili bleda, hladna telesa in zaostanke v razvoju (nerazvita/premalo razvita ledvična papila in zmanjšanje reakcije na slušni dražljaj pri samcih) v odsotnosti toksičnosti za mater. Reproaktivna funkcija mladičev prve generacije ni bila prizadeta, vendar pa so imeli tudi mladiči druge generacije podobne klinične znake in manjšo telesno maso.

Kariprazin in njegovi presnovki so se izločali v mleko podgan med laktacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

predgeliran (koruzni) škrob
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule (kapsula 1,5 mg)

titanov dioksid (E 171)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula 3 mg)

alurno rdeče AC (E 129)
briljantno modro FCF (E 133)
titanov dioksid (E 171)
rumen železov oksid (E 172)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula 4,5 mg)

alurno rdeče AC (E 129)
briljantno modro FCF (E 133)
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
želatina

Ovojnica kapsule (kapsula 6 mg)

briljantno modro FCF (E 133)
alurno rdeče AC (E 129)
titanov dioksid (E 171)
želatina

Črnilo (črno: 1,5 mg, 3 mg in 6 mg kapsule)

šelak
črni železov oksid (E 172)
propilenglikol
kalijev hidroksid

Črnilo (belo: 4,5 mg kapsula)

šelak

titanov dioksid (E 171)
propilenglikol
simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni trdi pretisni omot iz PVC/PE/PVDC, toplotno zavarjen s trdo aluminijasto folijo na hrbtni strani, pakiran v škatlo.

Reagila 1,5 mg in Reagila 3 mg trde kapsule

Škatla vsebuje 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ali 98 trdih kapsul

Reagila 4,5 mg in Reagila 6 mg trde kapsule

Škatla vsebuje 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ali 98 trdih kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1209/001-042

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve poročil PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

1. IME ZDRAVILA

Reagila 1,5 mg trde kapsule
kariprazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 1,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

7 trdih kapsul
14 trdih kapsul
21 trdih kapsul
28 trdih kapsul
30 trdih kapsul
49 trdih kapsul
56 trdih kapsul
60 trdih kapsul
84 trdih kapsul
90 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Vključiti kodo QR
www.reagila.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

reagila 1,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Reagila 1,5 mg trde kapsule
kariprazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

1. IME ZDRAVILA

Reagila 3 mg trde kapsule
kariprazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi barvilo alurno rdeče AC (E 129). Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

7 trdih kapsul
14 trdih kapsul
21 trdih kapsul
28 trdih kapsul
30 trdih kapsul
49 trdih kapsul
56 trdih kapsul
60 trdih kapsul
84 trdih kapsul
90 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Vključiti kodo QR
www.reagila.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

reagila 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Reagila 3 mg trde kapsule
kariprazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

1. IME ZDRAVILA

Reagila 4,5 mg trde kapsule
kariprazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi barvilo alurno rdeče AC (E 129). Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul
28 trdih kapsul
30 trdih kapsul
49 trdih kapsul
56 trdih kapsul
60 trdih kapsul
84 trdih kapsul
90 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Vključiti kodo QR
www.reagila.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

reagila 4,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Reagila 4,5 mg trde kapsule
kariprazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla

1. IME ZDRAVILA

Reagila 6 mg trde kapsule
kariprazin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 6 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

3 SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi barvilo alurno rdeče AC (E 129). Za več informacij preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul
28 trdih kapsul
30 trdih kapsul
49 trdih kapsul
56 trdih kapsul
60 trdih kapsul
84 trdih kapsul
90 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Vključiti kodo QR
www.reagila.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

reagila 6 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Reagila 6 mg trde kapsule
kariprazin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

kariiprazin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Reagila in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Reagila
3. Kako jemati zdravilo Reagila
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Reagila
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Reagila in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Reagila vsebuje učinkovino kariiprazin in sodi v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki. Uporablja se za zdravljenje odraslih, ki imajo shizofrenijo.

Shizofrenija je bolezen, za katero so značilni simptomi, kot so slušne, vidne in čutne zaznave neobstojećih stvari (halucinacije), sumničavost, zmotna prepričanja, nepovezano govorjenje in vedenje ter čustvena praznost. Ljudje s to boleznijo imajo lahko tudi občutek depresije, krivde, tesnobe, napetosti, ne morejo začeti ali izpeljati načrtovanih aktivnosti, niso pripravljeni govoriti, imajo nezadosten čustven odziv na situacije, ki pri drugih izzovejo čustva.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Reagila

Ne jemljite zdravila Reagila

- če ste alergični na kariiprazin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje:
 - hepatitisa, ki ga povzroči virus hepatitisa C (zdravila, ki vsebujejo boceprevir in telaprevir),
 - bakterijskih okužb (zdravila, ki vsebujejo klaritromicin, telitromicin, eritromicin in nafcilin),
 - tuberkuloze (zdravila, ki vsebujejo rifampicin),
 - okužb s HIV (zdravila, ki vsebujejo kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz in etravirin),
 - glivičnih okužb (zdravila, ki vsebujejo itrakonazol, posakonazol, vorikonazol in flukonazol),
 - Cushingovega sindroma – če v telesu nastaja preveč kortizola (zdravila, ki vsebujejo

- ketokonazol),
- depresije (zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) in zdravila, ki vsebujejo nefazodon),
- epilepsije in epileptičnih napadov (zdravila, ki vsebujejo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin),
- bolezni srca (zdravila, ki vsebujejo diltiazem in verapamil),
- nespečnosti (zdravila, ki vsebujejo modafinil),
- visokega krvnega tlaka v pljučih (zdravila, ki vsebujejo bosentan).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku takoj povejte:

- če imate kakršne koli misli ali občutke o samopoškodovanju ali o tem, da bi storili samomor. Samomorilne misli in vedenje so bolj verjetni ob začetku zdravljenja;
- če se pojavi kombinacija zvišane telesne temperature, znojenja, hitrejšega dihanja, mišične togosti in dremavosti ali zaspanosti (to so lahko znaki nevroleptičnega malignega sindroma).

Pred začetkom jemanja zdravila Reagila ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, zlasti če:

- ste kadar koli imeli ali začenjate opazati nemir in nesposobnost sedeti pri miru. Ti simptomi se lahko pojavijo zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Reagila. Če se to pojavi, se posvetujte z zdravnikom;
- ste kadar koli imeli ali začenjate opazati nenormalne, nehotne gibe, najpogosteje jezika ali obraza. Če se to pojavi, se posvetujte z zdravnikom;
- motnje vida. Zdravnik vam bo svetoval, da obiščete oftalmologa;
- imate nereden srčni utrip ali ima kdo drug v družini nereden srčni utrip (vključno s podaljšanjem intervala QT, kar se vidi na EKG), in povejte zdravniku, če jemljete druga zdravila, saj lahko le-ta povzročijo ali poslabšajo spremembe na EKG);
- imate visok ali nizek krvni tlak, srčno-žilno bolezen. Zdravnik bo moral redno preverjati vaš krvni tlak;
- ste omotični, ko vstanete, zaradi padca krvnega tlaka, kar lahko povzroči omedlevico;
- imate vi ali kdo v družini krvne strdke v zdravstveni zgodovini, ker zdravila proti shizofreniji povezujejo z nastajanjem krvnih strdkov;
- imate v zdravstveni zgodovini možgansko kap, zlasti če ste starejši ali veste, da imate druge dejavnike tveganja za možgansko kap. Zdravniku takoj povejte, če opazite kakršne koli znake možganske kapi;
- imate demenco (izgubo spomina in drugih duševnih sposobnosti), zlasti, če ste starejši;
- imate Parkinsonovo bolezen;
- če imate sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja za sladkorno bolezen (npr. debelost ali sladkorno bolezen v družini). Zdravnik bo moral redno preverjati vašo raven sladkorja v krvi, saj jo lahko zdravilo Reagila zviša. Znaki visoke ravni sladkorja v krvi so pretirana žeja, obilno odvajanje seča, povečanje apetita in občutek šibkosti;
- imate epileptične napade (krče) ali epilepsijo v zdravstveni zgodovini.

Povečanje telesne mase

Zdravilo Reagila lahko povzroči znatno povečanje telesne mase, kar lahko vpliva na vaše zdravje. Zato bo zdravnik redno preverjal vašo telesno maso.

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Reagila

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekaterih zdravil ne smete uporabljati skupaj z zdravilom Reagila (glejte poglavje „Ne jemljite zdravila Reagila“).

Če jemljete zdravilo Reagila skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, bo morda treba prilagoditi odmere

zdravila Reagila ali drugega zdravila. Med temi so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in vsebujejo digoksin, sredstvo za redčenje krvi, ki vsebuje dabigatran, ali zdravila, ki vplivajo na duševne sposobnosti.

Zdravilo Reagila skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Reagila ne smete piti soka grenivke.

Med jemanjem zdravila Reagila se je treba izogibati alkoholu.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Reagila uporabljati učinkovito kontracepcijo. Tudi po koncu zdravljenja morajo uporabljati kontracepcijo še vsaj 10 tednov po zadnjem odmerku zdravila Reagila, ker zdravilo v telesu ostane še nekaj časa po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Če se zdravnik odloči, da naj to zdravilo jemljete med nosečnostjo, bo zdravnik vašega otroka po rojstvu skrbno spremljal. Razlog je v tem, da se lahko pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjem trimesečju (zadnji trije meseci) nosečnosti jemale to zdravilo, pojavijo naslednji simptomi:

- tresenje, togost mišic in/ali šibkost, zaspanost, vznemirjenost, težave z dihanjem in težave s prehranjevanjem.

Če se pri otroku razvije kateri od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Reagila ne smete dojiti, saj tveganja za dojenčka ni možno izključiti. Za nasvet se obrnite na zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Obstaja majhno ali zmerno tveganje, da bi lahko to zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo zaspanost, omotičnost in težave z vidom (glejte poglavje 4). Ne vozite in ne upravljajte orodij ali strojev, dokler niste prepričani, da to zdravilo na vas ne vpliva negativno.

3 mg, 4,5 mg in 6 mg trde kapsule zdravila Reagila vsebujejo barvilo alurno rdeče AC (E 129).

Alurno rdeče AC je barvilo, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Reagila

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni začetni odmerek je 1,5 mg enkrat na dan peroralno. Nato lahko zdravnik počasi odmerek prilagodi v korakih po 1,5 mg, kar je odvisno od tega, kako zdravljenje deluje pri vas.

Največji odmerek ne sme preseči 6 mg enkrat na dan.

Zdravilo Reagila jemljite vsak dan ob istem času s hrano ali brez nje.

Če ste pred jemanjem zdravila Reagila jemali drugo zdravilo za zdravljenje shizofrenije, se bo zdravnik odločil, ali boste z jemanjem prejšnjega antipsihotika prenehali postopoma ali takoj, in ali je potrebna prilagoditev odmerka kariprazina. Zdravnik vas bo obvestil tudi o tem, kako ravnati pri prehodu z zdravila Reagila na drugo zdravilo.

Bolniki s težavami z ledvicami ali jetri

Če imate resne težave z ledvicami ali jetri, morda zdravilo Reagila ni primerno za vas. Posvetujte se z zdravnikom.

Starejši bolniki

Zdravnik bo skrbno izbral ustrezni odmerek za vaše potrebe.

Zdravilo Reagila se ne sme uporabljati pri starejših bolnikih z demenco (izgubljanjem spomina).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Reagila, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Reagila, kot vam je priporočil zdravnik ali če je na primer zdravilo pomotoma vzel otrok, se takoj obrnite na zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico in vzemite škatlo tega zdravila s seboj. Morda boste omotični zaradi nizkega krvnega tlaka, imeli nenormalni srčni utrip, boste zaspani, utrujeni ali pa boste imeli nenormalne telesne gibe in težave pri stanju ali hoji.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Reagila

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite pozabljeni odmerek in nadaljujte kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili vzeti dva ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Reagila

Če boste prekinili z jemanjem zdravila, bo prenehalo učinkovati. Tudi če se počutite bolje, ne spreminjajte dnevnega odmerka zdravila Reagila in ga ne prenehajte jemati, če vam tega ni naročil zdravnik, saj se lahko vaši simptomi vrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku **takoj** povejte, če imate:

- hudo alergijsko reakcijo, ki se kaže kot zvišana telesna temperatura, otekla usta, obraz, ustnice ali jezik, zasoplost, srbenje, kožni izpuščaj in včasih padec krvnega tlaka. (*Redek neželeni učinek*)
- kombinacija zvišane telesne temperature, znojenja, mišične togosti in dremavost ali zaspanost. To so lahko znaki tako imenovanega nevroleptičnega malignega sindroma. (*Neželeni učinek z neznano pogostostjo*)
- nepojasnjene bolečine v mišicah, mišični krči ali mišična šibkost. To so lahko znaki poškodbe mišic, ki lahko povzroči zelo resne težave z ledvicami. (*Redek neželeni učinek*)
- simptomi, povezani s krvnimi strdki v žilah, zlasti v nogah (simptomi vključujejo oteklost, bolečino in pordelost nog), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča, kjer povzročijo bolečino v prsih in težave z dihanjem. (*Neželeni učinek z neznano pogostostjo*)
- misli ali občutki o tem, da bi se poškodovali ali storili samomor, poskus samomora. (*Občasen neželeni učinek*)

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek nemira in nezmožnost mirnega sedenja
- Parkinsonizem – zdravstveno stanje s številnimi različnimi simptomi, ki vključujejo zmanjšano ali upočasnjeno gibanje, počasnost misli, nehotni gibi pri upogibanju okončine (okorelost tipa zobatega kolesa), negotovi koraki, tresenje, slaba izraznost ali brezizraznost obraza, okorelost mišic, slinjenje)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- zaspanost, težave s spanjem, nenormalne sanje, nočne more, hoja v spanju
- omotica
- nehotno trzanje in čudna telesna drža
- pretirano drgnjenje z zobmi ali stiskanje čeljusti, slinjenje, neprestano mežikanje zaradi udarjanja z roko ob čelo (nenormalen refleks), težave z gibanjem, motnje gibanja jezika (to se imenuje ekstrapiramidni simptomi)
- zamegljen vid
- visok krvni tlak
- hiter, nepravilen srčni utrip
- zmanjšan ali povečan apetit
- slabost, bruhanje, zaprtost
- povečanje telesne mase
- utrujenost
- naslednje se vidi na laboratorijskih preiskavah:
 - zvišana raven jetrnih encimov
 - zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi
 - nenormalna količina lipidov (npr. holesterola in/ali maščobe) v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- depresija
- nenadna in huda zmedenost
- občutek vrtenja
- neprijeten, nenormalen občutek dotika
- dremavost, pomanjkanje energije ali pomanjkanje interesa za stvari
- nehotni gibi, najpogosteje jezika ali obraza. To se lahko pojavi po kratkotrajni ali dolgotrajni uporabi;
- zmanjšana ali povečana spolna sla, težave z erekcijo
- draženje očesa, visok očesni tlak, oslabljen vid
- težave pri fokusiranju vida na daleč ali vida na blizu
- nizek krvni tlak
- nenormalni odčitki EKG, nenormalni živčni impulzi srca
- počasen, nereden srčni utrip
- kolcanje
- zgaga
- žeja
- bolečina pri uriniranju
- nenormalno pogosto in dolgo uriniranje
- srbenje, izpuščaji
- sladkorna bolezen
- naslednje se vidi na laboratorijskih preiskavah:
 - nenormalna raven natrija v krvi
 - zvišana raven glukoze v krvi (krvne sladkorja), zvišana raven žolčnega pigmenta (bilirubina) v krvi
 - anemija (zmanjšano število rdečih krvničk)
 - povečanje števila vrste belih krvnih celic
 - zmanjšana raven ščitnico stimulirajočega hormona (TSH, *thyroid stimulating hormone*) v krvi

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- epileptični napad
- izguba spomina, izguba govora
- nelagodje oči ob močni svetlobi

- motnjava leče v očesu, kar povzroči poslabšanje vida (katarakta)
- težave s požiranjem
- zmanjšane števila vrste belih krvnih celic, zaradi česar ste lahko bolj nagnjeni k okužbam
- premalo aktivna ščitnica

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- vnetje jeter (bolečine v spodnjem delu trebuha, porumenelost oči in kože, šibkost, zvišana telesna temperatura)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Reagila

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« in »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Reagila

- Učinkovina je kariprazin.
Reagila 1,5 mg: Ena trda kapsula vsebuje 1,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.
Reagila 3 mg: Ena trda kapsula vsebuje 3 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.
Reagila 4,5 mg: Ena trda kapsula vsebuje 4,5 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.
Reagila 6 mg: Ena trda kapsula vsebuje 6 mg kariprazina v obliki kariprazinijevega klorida.

- Druge sestavine zdravila so:

Reagila 1,5 mg trde kapsule: predgeliran (koruzni) škrob, magnezijev stearat, titanov dioksid (E 171), želatina, črno črnilo (šelak, črn železov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid).

Reagila 3 mg trde kapsule: predgeliran (koruzni) škrob, magnezijev stearat, barvilo alurno rdeče AC (E 129), barvilo briljantno modro FCF (E 133), titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172), želatina, črno črnilo (šelak, črn železov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid) (glejte tudi poglavje 2).

Reagila 4,5 mg trde kapsule: predgeliran (koruzni) škrob, magnezijev stearat, barvilo alurno rdeče AC (E 129), barvilo briljantno modro FCF (E 133), titanov dioksid (E 171), rumen železov oksid (E 172), želatina, belo črnilo (šelak, titakov oksid (E 171), propilenglikol, simetikon).

Reagila 6 mg trde kapsule: predgeliran (koruzni) škrob, magnezijev stearat, barvilo briljantna

modra FCF (E 133), barvilo alurno rdeče AC (E 129), titanov dioksid (E 171), želatina, črno črnilo (šelak, črni železov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid).

Izgled zdravila Reagila in vsebina pakiranja

- Reagila 1,5 mg trde kapsule: Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljena iz bele neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 1.5« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z belim do rumenkasto belim praškom.
- Reagila 3 mg trde kapsule: Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljena iz zelene neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 3« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z belim do rumenkasto belim praškom.
- Reagila 4,5 mg trde kapsule: Trda želatinska kapsula velikosti 4 (približno 14,3 mm dolžine), sestavljena iz zelene neprozorne kapice in zelenega neprozornega telesa z napisom iz belega črnila »GR 4.5« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z belim do rumenkasto belim praškom.
- Reagila 6 mg trde kapsule: Trda želatinska kapsula velikosti 3 (približno 15,9 mm dolžine), sestavljena iz škrlatne neprozorne kapice in belega neprozornega telesa z napisom iz črnega črnila »GR 6« na telesu kapsule. Kapsule so napolnjene z belim do rumenkasto belim praškom.

Kapsule so pakirane v prozorne trde pretisne omote iz PVC/PE/PVDC, toplotno zavarjene s trdo aluminijasto folijo na hrbtni strani. Pretisni omoti so pakirani v škatlo.

Zdravilo Reagila 1,5 mg in Reagila 3 mg trde kapsule so na voljo v velikostih pakiranja po 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ali 98 trdih kapsul.

Zdravilo Reagila 4,5 mg in Reagila 6 mg trde kapsule so na voljo v velikostih pakiranja po 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ali 98 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Malta

Recordati Ireland Limited

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

C.G. PAPALOISOU LTD.

Τηλ: + 357 22 490305

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67845338

Tel: + 353 21 4379400 (Ireland)

Nederland

Recordati BV

Tel: + 32 2 461 01 36 (België)

Norge

Recordati AB

Tlf: + 46 8 545 80 230 (Sverige)

Österreich

Recordati Austria GmbH

Tel: + 43 676 353 0 262

Polska

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (22)755 96 48

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tel: + 351 21 432 95 00

România

Gedeon Richter România S.A.

Tel: +40-265-257 011

Slovenija

Gedeon Richter d.o.o.

Tel: + +386 8 205 68 70

Slovenská republika

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 2 5020 5801

Suomi/Finland

Recordati AB

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

Sverige

Recordati AB

Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.

Tel: + 44 1491 576336

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne in posodobljene informacije o zdravilu so na voljo s skeniranjem kode QR spodaj in na škatli s pametnim telefonom.

Iste informacije so na voljo tudi na naslednji spletni strani: www.reagila.com

»Vključiti kodo QR« + www.reagila.com

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.