

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

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

Reagila 3 mg kovat kapselit

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Reagila 6 mg kovat kapselit

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

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

Reagila 3 mg kovat kapselit

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

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

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

Reagila 6 mg kovat kapselit

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reagila on tarkoitettu aikuispotilaiden skitsofrenian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Vaihtaminen toisesta psykoosilääkkeestä karipratsiiniin

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

Vaihtaminen karipratsiinista toiseen psykoosilääkkeeseen

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

Unohtunut annos

Jos annos unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraavan annoksen ottoaika on kuitenkin lähellä, unohtunut annos on jätettävä väliin ja seuraava annos otettava tavanomaiseen aikaan. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei ole suositeltavaa ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Suussa hajoavia Reagila-tabletteja voidaan käyttää kovien Reagila-kapselien sijaan silloin, kun potilaan on vaikea niellä kovia kapseleita tai jos halutaan muuten käyttää suussa hajoavia tabletteja.

Karipratsiinia käytettäessä on vältettävä alkoholia (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen

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

Akatisia, levottomuus

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

Tardiivi dyskinesia

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

Parkinsonin tauti

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

Silmäoireet/kaihi

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

Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS)

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

Kouristuskohaukset

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

Iäkkäät dementiapotilaat

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

Aivoverisuonitapahtumien riski

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

Kardiovaskulaariset häiriöt

Verenpaineen muutokset

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

Elektrokardiogrammimuutokset (EKG-muutokset)

Psykoosilääkehoitoa saavien potilaiden QT-aika saattaa pidentyä.

QT-ajan pitenemistä arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa karipratsiinin ei havaittu pidentävän QT-aikaa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vain joitakin, ei-vakavia QT-ajan pitenemisiä karipratsiinia käytettäessä (ks. kohta 4.8). Näin ollen karipratsiinin

flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili) kanssa ja tarvittaessa karipratsiiniannoksen pienentämistä (väliaikaisesti) mahdollisen kokonaisaltistuksen lisääntymisen vuoksi. Koska karipratsiinin ja sen aktiivisten metaboliittien puoliintumisaika on pitkä, kohtalaisen CYP3A4:n estäjän aloittaminen tai lopettaminen tai sen annoksen muuttaminen heijastuu plasman lääkepitoisuuksissa vasta monen viikon kuluttua. Potilaiden haittavaikutuksia ja hoitovastetta on tarkkailtava usean viikon ajan sen jälkeen, kun yhteisvaikutuksen aiheuttava lääke on aloitettu tai lopetettu tai karipratsiinin annosta on muutettu. Greippimehun juomista on vältettävä.

CYP3A4:n induktorit

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

CYP2D6:n estäjät

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

Karipratsiinin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

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

Hormonaalinen ehkäisy

Yhteisvaikutustutkimuksessa 28 päivän kestoisella karipratsiinihoidolla (6 mg päivässä) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestrel) farmakokinetiikkaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Reagilan käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 10 viikon ajan viimeisen Reagila-annoksen jälkeen.

Raskaus

Karipratsiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten kehitysepämuodostumia rotilla (ks. kohta 5.3).

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö karipratsiini ja/tai sen aktiiviset päämetaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Karipratsiini ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Reagila-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat skitsofreniaa koskevien karipratsiinitutkimusten yhdistettyihin tietoihin, on esitetty taulukossa 1 elinjärjestelmäluokituksen ja suositeltujen termien mukaan.

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

Taulukko 1 Skitsofreniapotilailla ilmenneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Esiintyvyyden tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys	

MedDRA- elinjärjes- telmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Esiintyvyys tuntematon
Umpieritys			Kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pienentynyt pitoisuus veressä	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineen- vaihdelta ja ravitseminen		Dyslipidemia Painon nousu Vähentynyt ruokahalu Lisääntynyt ruokahalu	Poikkeava veren natrium- pitoisuus Diabetes Suurentunut verensokeri- pitoisuus		
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt ¹ Ahdistuneisuus	Itsemurha- käyttäytyminen Delirium Masennus Heikentynyt libido Voimistunut libido Erektiohäiriö		
Hermosto	Akatisia ² Parkinsonismi ³	Sedaatio Heitehuimaus Dystonia ⁴ Muut ekstra- pyramidaali- häiriöt ja liikehäiriöt ⁵	Tardiivi dyskinesia Dyskinesia ⁶ Tuntohäiriö Letargia	Kohtausoireet / kouristukset Muistin- menetys Afasia	Maligni neurolepti- oireyhtymä
Silmät		Hämärtynyt näkö	Kohonnut silmänpaine Akkommo- daatiohäiriö Heikentynyt näöntarkkuus Silmä-ärsytys	Kaihi Valonarkuus	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takyarytmia	Sydämen johtumishäiriö Bradyarytmia Pidentynyt QT-aika EKG:ssä Poikkeava T-aalto EKG:ssä		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välirikarsina			Nikotus		

MedDRA- elinjärjes- telmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintyvyys tuntematon
Ruoansulatus- elimistö		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus	Ruokatorven refluksitauti	Dysfagia	
Maksa ja sappi		Maksa- entsyymien pitoisuuden suureneminen	Veren bilirubiini- pitoisuuden suureneminen		Toksinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos			Kutina Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Veren kreatiini- kinaasi- pitoisuuden suureneminen		Rabdomyolyys i	
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Tiheä- virtsaisuus		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat					Vasta- syntyneen lääkevieroitus- oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Jano		

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

²Akatisia: akatisia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, levottomuus.

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

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mykiön samentuma/kaihi

Ei-kliinisissä karipratsiinitutkimuksissa havaittiin kaihin kehittymistä (ks. kohta 5.3). Näin ollen kaihin kehittymistä seurattiin tarkasti rakolamppututkimuksella kliinisissä tutkimuksissa, joista kaihipotilaat oli suljettu pois. Skitsofreniaa koskevassa karipratsiinin kliinisessä kehitysohjelmassa ilmoitettiin harvoista kaihitapauksista, ja näihin liittyi mykiön vähäistä samentumista ilman näkökyvyn heikkenemistä (13/3 192; 0,4 %). Joillakin näistä potilaista oli sekoittavia tekijöitä. Yleisimmin ilmoitettu silmän haittatapahtuma oli näön hämärtäminen (plasebo: 1/683; 0,1 %, karipratsiini: 22/2 048; 1,1 %).

Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa ekstrapyramidaalioireita havaittiin 27 % karipratsiinilla, 11,5 % plasebolla, 30,7 % risperidonilla ja 15,1 % aripipratsolilla hoidetuilla potilailla. Akatisiaa ilmoitettiin 13,6 % karipratsiinilla, 5,1 % plasebolla, 9,3 % risperidonilla ja 9,9 % aripipratsolilla hoidetuista

potilaista. Parkinsonismia esiintyi 13,6 % karipratsiinilla, 5,7 % plasebolla, 22,1 % risperidonilla ja 5,3 % aripipratsolilla hoidetuista potilaista. Dystoniaa havaittiin 1,8 % karipratsiinilla, 0,2 % plasebolla, 3,6 % risperidonilla ja 0,7 % aripipratsolilla hoidetuista potilaista.

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

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

Laskimotromboembolia (VTE)

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

Kohonneet maksan transaminaasiarvot

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

Painon muutokset

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

QT-ajan piteneminen

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

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, happihoito ja ventilaatio, sekä oireiden mukainen hoito. Sydämen ja verenkierron seuraaminen on aloitettava heti, ja siihen pitää kuulua jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Jos vaikeita ekstrapyramidaalioireita ilmenee, potilaalle pitää antaa antikolinergisiä lääkevalmisteita. Koska karipratsiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa. Lääkärin on valvottava ja seurattava potilasta tiiviisti, kunnes tämä toipuu.

Karipratsiinille ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Karipratsiinin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Karipratsiinin hoitovaikutus saattaa kuitenkin syntyä seuraavien vaikutusmekanismien yhdistelmän välityksellä: Osittainen agonistivaikutus D_3 - ja D_2 -dopamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,085–0,3 nM [D_3] vs. 0,49–0,71 nM [D_2]) ja 5-HT_{1A}-serotoniinireseptoreihin (Ki-arvot 1,4–2,6 nM) sekä antagonistivaikutus 5-HT_{2B}- ja 5-HT_{2A}-serotoniinireseptoreihin ja H₁-histamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,58–1,1 nM [5-HT_{2B}], 18,8 nM [5-HT_{2A}] ja 23,3 nM [H₁]). Karipratsiinilla on heikko affiniteetti serotoniinin 5-HT_{2C}-reseptoreihin ja adrenergisiin α_1 -reseptoreihin (Ki-arvot 134 nM [5-HT_{2C}] ja 155 nM [α_1]). Karipratsiinilla ei ole mainittavaa affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin (IC₅₀ > 1 000 nM). Kaksi tärkeintä aktiivista metaboliittia, desmetyylikaripratsiini ja didesmetyylikaripratsiini, sitoutuvat reseptoreihin *in vitro* samalla lailla kuin kanta-aine, ja niiden toiminnallisen aktiivisuuden profiili on samanlainen kuin kanta-aineen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliiniset *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että karipratsiini miehittää farmakologisesti tehokkaina annoksina D_3 -reseptorit samassa määrin kuin D_2 -reseptorit. Kun skitsofreniapotilaille annettiin karipratsiinia 15 päivän ajan terapeuttisella annosalueella, ilmeni annoksesta riippuvainen aivojen D_3 - ja D_2 -dopamiinireseptorien miehitys (ensisijainen miehitys alueilla, joilla D_3 :n ilmentyminen oli suurempaa).

Karipratsiinin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin potilailla, jotka sairastivat skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä. 129 potilaalle tehtiin EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti holterlaitteella 12 tunnin ajan lähtötilanteessa ja vakaassa tilassa. Supraterapeuttisten annosten jälkeen (9 mg/vrk tai 18 mg/vrk) ei havaittu QT-ajan pitenemistä. Tutkimuksessa kenelläkään karipratsiinihoitoa saaneista

potilaista ei ilmennyt QTc-ajan pitenemistä ≥ 60 ms lähtötilanteesta eikä yhdenkään potilaan QTc-aika ollut > 500 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho lyhytaikaisessa käytössä

Karipratsiinin tehoa akuutin skitsofrenian hoidossa tutkittiin kolmessa kuusiviikkoisessa, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui 1 754 potilasta, jotka olivat iältään 18–60-vuotiaita. Ensisijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärässä ja toissijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 CGI-S -arviointiasteikolla (Clinical Global Impressions – Severity) kaikissa akuuteissa skitsofreniatutkimuksissa. Yhdessä monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin karipratsiinia kiinteinä 1,5 mg:n, 3,0 mg:n ja 4,5 mg:n annoksina ja tehon herkkyyden määrittystä varten 4,0 mg:n annosta risperidonia. Kaikki karipratsiiniannokset ja aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon. Toisessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä annoksia 3,0 mg ja 6,0 mg karipratsiinia ja tehon herkkyyden määrittystä varten 10 mg aripipratsolia. Molemmat karipratsiiniannokset että aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon. Kolmannessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia 3,0–6,0 mg tai 6,0–9,0 mg karipratsiinia. Molemmat karipratsiinin annosryhmät osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon.

Ensisijaisen päätemuuttujan tulokset on annettu yhteenvetona seuraavassa taulukossa 2. Toissijaisen päätemuuttujan (CGI) ja lisäpäätemuuttujien tulokset tukivat ensisijaisen päätemuuttujan tuloksia.

Taulukko 2. Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 PANSS-kokonaispistemäärässä tutkimuksissa, jotka käsittelivät skitsofrenian akuutteja pahenemisvaiheita – ITT-populaatio

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

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

*verrattuna plaseboon

Teho pitkäaikaisessa käytössä

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

Hoidon teho skitsofrenian pääasiassa negatiivisiin oireisiin

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

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

Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen lähtötasosta ensisijaisessa tehomuuttujassa eli PANSSin negatiivisten oireiden osatekijöiden pistemäärässä (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero (p = 0,002) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 14 alkaen (taulukko 3). Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen (p < 0,001) muutoksessa lähtötasosta toissijaisessa tehomuuttujassa, eli henkilökohtaista ja sosiaalista suorituskkyä mittaavan asteikon (Personal and Social Performance, PSP) kokonaispistemäärässä. Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero (p < 0,001) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 10 alkaen (taulukko 3).

Erot CGI-Severity (p = 0,005) ja -Improvement (p < 0,001) -asteikoissa, samoin kuin vasteen saaneiden osuus (mitattuna PANSS FSNS -asteikolla ≥ 30 % parantumisena viikolla 26; p = 0,003) tukivat ensi- ja toissijaisia tehomuuttujia koskevia löydöksiä.

Taulukko 3. Yhteenveto tutkimuksen RGH-188-005 tuloksista

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset karipratsiinin käytöstä skitsofrenian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Karipratsiinilla on kaksi farmakologisesti aktiivista metaboliittia, jotka vaikuttavat samoin kuin karipratsiini: desmetylikaripratsiini (DCAR) ja didesmetylikaripratsiini (DDCAR). Altistus kokonaiskaripratsiinille (karipratsiinin ja sen metaboliittien DCAR ja DDCAR summa) saavuttaa 50 % vakaan tilan altistuksesta noin 1 viikon jatkuneen päivittäisen annon yhteydessä, kun taas 90 % vakaasta tilasta saavutetaan 3 viikossa. Altistus DDCAR:lle on vakaassa tilassa noin 2–3 kertaa suurempi kuin karipratsiinille. Altistus DCAR:lle on vakaassa tilassa noin 30 % altistuksesta karipratsiinille.

Imeytyminen

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

Karipratsiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Karipratsiinin metaboliaan kuuluu demetylaatio (DCAR ja DDCAR), hydroksylaatio (hydroksikaripratsiini, HCAR) ja demetylaation ja hydroksylaation yhdistelmä

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

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

Eliminaatio

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

Muuttumattomana karipratsiinina erittyy 1,2 % annoksesta virtsaan ja 3,7 % annoksesta ulosteisiin.

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

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

didesmetyylikaripratsiinin osalta jopa noin 45 % pienempi, kun heille oli annettu 1 mg:n kerta-annos karipratsiinia tai 0,5 mg karipratsiinia 14 päivän ajan.

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

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

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

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

Tupakointi

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

Karipratsiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden ja hedelmöittymisprosentin laskua kliinisillä karipratsiini-altistustasoilla (kehon pinta-alan perusteella [mg/m²]). Karipratsiinilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen 4,3-kertaisilla altistuksilla verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

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

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

Karipratsiinia ja sen metaboliitteja erittyi rottien maitoon imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

esigelatinoitu (maissi)tärkkelys
magnesiumstearaatti

Kapselikuori (1,5 mg kapseli)

titaanidioksidi (E 171)
liivate

Kapselikuori (3 mg kapseli)

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

Kapselikuori (4,5 mg kapseli)

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

Kapselikuori (6 mg kapseli)

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

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

shellakka
musta rautaoksidi (E 172)
propyleeniglykoli
kaliumhydroksidi

Painomuste (valkoinen: 4,5 mg kapseli)

shellakka
titaanidioksidi (E 171)
propyleeniglykoli
simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Reagila 1,5 mg ja Reagila 3 mg kovat kapselit

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

Reagila 4,5 mg ja Reagila 6 mg kovat kapselit

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/001-042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit
Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit
Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit
Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.

Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.

Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.

Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

Valkoinen tai melkein valkoinen, kolmikulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 8 mm ja paksuus noin 3–4 mm.
Toisella puolella on kaiverrus ”C2” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 7 mm ja paksuus noin 3–4 mm.
Toisella puolella on kaiverrus ”C3” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

Valkoinen tai melkein valkoinen, nelikulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 7 mm ja paksuus noin 3–4 mm.
Toisella puolella on kaiverrus ”C4” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Tabletin leveys on noin 5 mm, pituus 8,5 mm ja paksuus noin 3–4 mm.

Toisella puolella on kaiverrus ”CI” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Reagila on tarkoitettu aikuispotilaiden skitsofrenian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Vaihtaminen toisesta psykoosilääkkeestä karipratsiiniin

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

Vaihtaminen karipratsiinista toiseen psykoosilääkkeeseen

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

Unohtunut annos

Jos annos unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian. Jos seuraavan annoksen ottoaika on kuitenkin lähellä, unohtunut annos on jätettävä väliin ja seuraava annos otettava tavanomaiseen aikaan. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei ole suositeltavaa ottaa kaksinkertaista annosta.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 5–9). Karipratsiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-pistemäärä 10–15). Karipratsiinia ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

Suussa hajoavia Reagila-tabletteja voidaan käyttää kovien Reagila-kapselien sijaan silloin, kun potilaan on vaikea niellä kovia kapseleita tai jos halutaan muuten käyttää suussa hajoavia tabletteja. Suussa hajoava tabletti on otettava repäisypakkauksesta varovasti kuivilla käsillä ja asetettava välittömästi kielelle, missä se hajoaa, minkä jälkeen se voidaan nielaista sellaisenaan tai veden kanssa. Tabletti voidaan myös liuottaa veteen ja juoda suspensiona. Tällöin vesilasin sisältö on sekoitettava huolellisesti, jotta liukenemattomia jäämiä ei jää lasin pohjalle.

Karipratsiinia käytettäessä on vältettävä alkoholia (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen

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

Akatisia, levottomuus

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

Tardiivi dyskinesia

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

Parkinsonin tauti

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

Silmäoireet/kaihi

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

Maligni neuroleptioireyhtymä (NMS)

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

Kouristuskohaukset

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

Iäkkäät dementiapotilaat

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

Aivoverisuonitapahtumien riski

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

Kardiovaskulaariset häiriöt

Verenpaineen muutokset

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

Elektrokardiogrammimuutokset (EKG-muutokset)

Psykoosilääkehoitoa saavien potilaiden QT-aika saattaa pidentyä.

QT-ajan pitenemistä arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa karipratsiinin ei havaittu pidentävän QT-aikaa lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vain joitakin, ei-vakavia QT-ajan pitenemisiä karipratsiinia käytettäessä (ks. kohta 4.8). Näin ollen karipratsiinin

annettaessa karipratsiinia samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (kuten erytromysiini, flukonatsoli, diltiatseemi, verapamiili) kanssa ja tarvittaessa karipratsiiniannoksen pienentämistä (väliaikaisesti) mahdollisen kokonaisaltistuksen lisääntymisen vuoksi. Koska karipratsiinin ja sen aktiivisten metaboliittien puoliintumisaika on pitkä, kohtalaisen CYP3A4:n estäjän aloittaminen tai lopettaminen tai sen annoksen muuttaminen heijastuu plasman lääkepitoisuuksissa vasta monen viikon kuluttua. Potilaiden haittavaikutuksia ja hoitovastetta on tarkkailtava usean viikon ajan sen jälkeen, kun yhteisvaikutuksen aiheuttava lääke on aloitettu tai lopetettu tai karipratsiinin annosta on muutettu.

Greippimehun juomista on vältettävä.

CYP3A4:n induktorit

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

CYP2D6:n estäjät

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

Karipratsiinin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

P-glykoproteiinin (P-gp) substraattit

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

Hormonaalinen ehkäisy

Yhteisvaikutustutkimuksessa 28 päivän kestoisella karipratsiinihoidolla (6 mg päivässä) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestrel) farmakokinetiikkaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemista Reagilan käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 10 viikon ajan viimeisen Reagila-annoksen jälkeen.

Raskaus

Karipratsiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten kehitysepämuodostumia rotilla (ks. kohta 5.3).

Reagila-valmisteiden käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Karipratsiinihoidon lopettamisen jälkeen on

käytettävä ehkäisyä vähintään 10 viikon ajan, koska aktiiviset fraktiot eliminoituvat elimistöstä hitaasti.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö karipratsiini ja/tai sen aktiiviset päämetaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Karipratsiini ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Reagila-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, jotka perustuvat skitsofreniaa koskevien karipratsiinitutkimusten yhdistettyihin tietoihin, on esitetty taulukossa 1 elinjärjestelmäluokituksen ja suositeltujen termien mukaan.

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

Taulukko 1 Skitsofreniapotilailla ilmenneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Esiintyvyyden tuntematon
Veri ja imukudos			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys	

MedDRA- elinjärjes- telmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintyvyys tuntematon
Umpieritys			Kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pienentynyt pitoisuus veressä	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineen- vaihdon ja ravitseminen		Dyslipidemia Painon nousu Vähentynyt ruokahalu Lisääntynyt ruokahalu	Poikkeava veren natrium- pitoisuus Diabetes Suurentunut verensokeri- pitoisuus		
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt ¹ Ahdistuneisuus	Itsemurha- käyttäytyminen Delirium Masennus Heikentynyt libido Voimistunut libido Erektiohäiriö		
Hermosto	Akatisia ² Parkinsonismi ³	Sedaatio Heitehuimaus Dystonia ⁴ Muut ekstra- pyramidaali- häiriöt ja liikehäiriöt ⁵	Tardiivi dyskinesia Dyskinesia ⁶ Tuntohäiriö Letargia	Kohtausoireet / kouristukset Muistin- menetys Afasia	Maligni neurolepti- oireyhtymä
Silmät		Hämärtynyt näkö	Kohonnut silmänpaine Akkommo- daatio-häiriö Heikentynyt näöntarkkuus Silmä-ärsytys	Kaihi Valonarkuus	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus		
Sydän		Takyarytmia	Sydämen johtumishäiriö Bradyarytmia Pidentynyt QT-aika EKG:ssä Poikkeava T-aalto EKG:ssä		
Verisuonisto		Hypertensio	Hypotensio		
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Nikotus		

MedDRA- elinjärjes- telmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Esiintyvyys tuntematon
Ruoansulatus- elimistö		Oksentelu Pahoinvointi Ummetus	Ruokatorven refluksitauti	Dysfagia	
Maksa ja sappi		Maksa- entsyymien pitoisuuden suureneminen	Veren bilirubiini- pitoisuuden suureneminen		Toksinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos			Kutina Ihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Veren kreatiinikinaasi- pitoisuuden suureneminen		Rabdo- myolyysi	
Munuaiset ja virtsatiet			Dysuria Tiheä- virtsaisuus		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat					Vasta- syntyneen lääkevieroitus- oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Jano		

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

²Akatisia: akatisia, psykomotorinen hyperaktiivisuus, levottomuus.

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

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Mykiön samentuma/kaihi

Ei-kliinisissä karipratsiinitutkimuksissa havaittiin kaihin kehittymistä (ks. kohta 5.3). Näin ollen kaihin kehittymistä seurattiin tarkasti rakolamppututkimuksella kliinisissä tutkimuksissa, joista kaihipotilaat oli suljettu pois. Skitsofreniaa koskevassa karipratsiinin kliinisessä kehitysohjelmassa ilmoitettiin harvoista kaihitapauksista, ja näihin liittyi mykiön vähäistä samentumista ilman näkökyvyn heikkenemistä (13/3 192; 0,4 %). Joillakin näistä potilaista oli sekoittavia tekijöitä. Yleisimmin ilmoitettu silmän haittatapahtuma oli näön hämärtyminen (plasebo: 1/683; 0,1 %, karipratsiini: 22/2 048; 1,1 %).

Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

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

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

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

Laskimotromboembolia (VTE)

Psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu laskimotromboemboliaa, kuten keuhkoveritulpia ja syviä laskimotukoksia – niiden yleisyys on tuntematon.

Kohonneet maksan transaminaasiarvot

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

Painon muutokset

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

QT-ajan piteneminen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimena, happihoito ja ventilaatio, sekä oireiden mukainen hoito. Sydämen ja verenkierron seuraaminen on aloitettava heti, ja siihen pitää kuulua jatkuva EKG-seuranta mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Jos vaikeita ekstrapyramidaalioireita ilmenee, potilaalle pitää antaa antikolinergisiä lääkevalmisteita. Koska karipratsiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa. Lääkärin on valvottava ja seurattava potilasta tiiviisti, kunnes tämä toipuu.

Karipratsiinille ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Karipratsiinin vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Karipratsiinin hoitovaikutus saattaa kuitenkin syntyä seuraavien vaikutusmekanismien yhdistelmän välityksellä: Osittainen agonistivaikutus D₃- ja D₂-dopamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,085–0,3 nM [D₃] vs. 0,49–0,71 nM [D₂]) ja 5-HT_{1A}-serotoniinireseptoreihin (Ki-arvot 1,4–2,6 nM) sekä antagonistivaikutus 5-HT_{2B}- ja 5-HT_{2A}-serotoniinireseptoreihin ja H₁-histamiinireseptoreihin (Ki-arvot 0,58–1,1 nM [5-HT_{2B}], 18,8 nM [5-HT_{2A}] ja 23,3 nM [H₁]). Karipratsiinilla on heikko affiniteetti serotoniinin 5-HT_{2C}-reseptoreihin ja adrenergisiin α₁-reseptoreihin (Ki-arvot 134 nM [5-HT_{2C}] ja 155 nM [α₁]). Karipratsiinilla ei ole mainittavaa affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin (IC₅₀ > 1 000 nM). Kaksi tärkeintä aktiivista metaboliittia, desmetyylikaripratsiini ja didesmetyylikaripratsiini, sitoutuvat reseptoreihin *in vitro* samalla lailla kuin kanta-aine, ja niiden toiminnallisen aktiivisuuden profiili on samanlainen kuin kanta-aineen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Karipratsiinin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin potilailla, jotka sairastivat skitsofreniaa tai skitsoaffektiiivista häiriötä. 129 potilaalle tehtiin EKG:n pitkäaikaisrekisteröinti holterlaitteella

12 tunnin ajan lähtötilanteessa ja vakaassa tilassa. Supraterapeuttisten annosten jälkeen (9 mg/vrk tai 18 mg/vrk) ei havaittu QT-ajan pitenemistä. Tutkimuksessa kenelläkään karipratsiinihoitoa saaneista potilaista ei ilmennyt QTc-ajan pitenemistä ≥ 60 ms lähtötilanteesta eikä yhdenkään potilaan QTc-aika ollut > 500 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho lyhytaikaisessa käytössä

Karipratsiinin tehoa akuutin skitsofrenian hoidossa tutkittiin kolmessa kuusiviikkoisessa, monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui 1 754 potilasta, jotka olivat iältään 18–60-vuotiaita. Ensisijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 PANSS-asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale) kokonaispistemäärässä ja toissijainen päätemuuttuja oli muutos lähtötasosta viikkoon 6 CGI-S-arviointiasteikolla (Clinical Global Impressions – Severity) kaikissa akuuteissa skitsofreniatutkimuksissa. Yhdessä monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin karipratsiinia kiinteinä 1,5 mg:n, 3,0 mg:n ja 4,5 mg:n annoksina ja tehon herkkyyden määrittystä varten 4,0 mg:n annosta risperidonia. Kaikki karipratsiiniannokset ja aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon. Toisessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä annoksia 3,0 mg ja 6,0 mg karipratsiinia ja tehon herkkyyden määrittystä varten 10 mg aripipratsolia. Molemmat karipratsiiniannokset että aktiivikontrolliaine osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon. Kolmannessa monikansallisessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin kiinteitä/joustavia annoksia 3,0–6,0 mg tai 6,0–9,0 mg karipratsiinia. Molemmat karipratsiinin annosryhmät osoittivat tilastollisesti merkittävää paranemista sekä ensi- että toissijaisessa päätemuuttujassa verrattuna plaseboon.

Ensisijaisen päätemuuttujan tulokset on annettu yhteenvedona seuraavassa taulukossa 2. Toissijaisen päätemuuttujan (CGI) ja lisäpäätemuuttujien tulokset tukivat ensisijaisen päätemuuttujan tuloksia.

Taulukko 2. Muutos lähtötilanteesta viikolle 6 PANSS-kokonaispistemäärässä tutkimuksissa, jotka käsittelivät skitsofrenian akuutteja pahenemisvaiheita – ITT-populaatio

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

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

*verrattuna plaseboon

Teho pitkäaikaisessa käytössä

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

Hoidon teho skitsofrenian pääasiassa negatiivisiin oireisiin

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

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

Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen lähtötasosta ensisijaisessa tehomuuttujassa eli PANSSin negatiivisten oireiden osatekijöiden pistemäärässä (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,002) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 14 alkaen (taulukko 3). Sekä karipratsiinilla että risperidonilla hoidetuissa potilasryhmissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parantuminen (p < 0,001) muutoksessa lähtötasosta toissijaisessa tehomuuttujassa, eli henkilökohtaista ja sosiaalista suorituskykyä mittaavan asteikon (Personal and Social Performance, PSP) kokonaispistemäärässä. Kuitenkin tilastollisesti merkitsevä ero (p < 0,001) karipratsiinin hyväksi risperidoniin verrattuna havaittiin viikosta 10 alkaen (taulukko 3). Erot CGI-Severity (p = 0,005) ja -Improvement (p < 0,001) -asteikoissa, samoin kuin vasteen saaneiden osuus (mitattuna PANSS FSNS -asteikolla ≥ 30 % parantumisena viikolla 26; p = 0,003) tukivat ensi- ja toissijaisia tehomuuttujia koskevia löydöksiä.

Taulukko 3. Yhteenveto tutkimuksen RGH-188-005 tuloksista

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset karipratsiinin käytöstä skitsofrenian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Karipratsiinilla on kaksi farmakologisesti aktiivista metaboliittia, jotka vaikuttavat samoin kuin karipratsiini: desmetyylkaripratsiini (DCAR) ja didesmetyylkaripratsiini (DDCAR). Altistus kokonaiskaripratsiinille (karipratsiinin ja sen metaboliittien DCAR ja DDCAR summa) saavuttaa 50 % vakaan tilan altistuksesta noin 1 viikon jatkuneen päivittäisen annon yhteydessä, kun taas 90 % vakaasta tilasta saavutetaan 3 viikossa. Altistus DDCAR:lle on vakaassa tilassa noin 2–3 kertaa suurempi kuin karipratsiinille. Altistus DCAR:lle on vakaassa tilassa noin 30 % altistuksesta karipratsiinille.

Imeytyminen

Karipratsiinin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta. Karipratsiini imeytyy hyvin oraalisien annosten jälkeen. Toistuvien annosten jälkeen karipratsiinin ja sen tärkeimpien aktiivisten metaboliittien huippupitoisuudet plasmassa havaitaan yleensä noin 3–8 tuntia lääkkeen annon jälkeen.

Karipratsiinin 1,5 mg:n kerta-annos runsasrasvaisen aterian (900–1 000 kaloria) yhteydessä ei vaikuttanut merkittävästi karipratsiinin C_{max} - tai AUC-arvoon (ruoan kanssa annettuna $AUC_{0-\infty}$ suureni 12 %, ja C_{max} pieneni < 5 % verrattuna antoon paastotilassa). Ruoan vaikutus altistukseen DCAR- ja DDCAR-metaboliiteille oli myös hyvin vähäinen. Suussa hajoavia tabletteja voidaan pitää kovien kapsleiden bioekvivalenttina.

Karipratsiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella karipratsiinin näennäinen jakautumistilavuus (V/F) oli 916 l, DCAR:n 475 l ja DDCAR:n 1 568 l. Tämä viittaa siihen, että karipratsiini ja sen

aktiiviset päämetaboliitit jakautuvat laajasti. Karipratsiini ja sen aktiiviset päämetaboliitit sitoutuvat voimakkaasti (CAR 96–97 %, DCAR 94–97 % ja DD CAR 92–97 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Muuttumattomana karipratsiinina erittyy 1,2 % annoksesta virtsaan ja 3,7 % annoksesta ulosteisiin.

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

Lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

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

Tupakointi

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

Karipratsiinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Naarasrotilla havaittiin hedelmällisyyden ja hedelmöittymisprosentin laskua kliinisillä karipratsiini-altistustasoilla (kehon pinta-alan perusteella [mg/m²]). Karipratsiinilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen 4,3-kertaisilla altistuksilla verrattuna kliiniseen altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

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

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

Karipratsiinia ja sen metaboliitteja erittyi rottien maitoon imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Omenahappo (E296)
Natriumstearyylifumaraatti (E485)
Piidioksidi (E551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Pidä tabletit alkupeäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Repäisy pakkaus, jossa on PA/Al/PVC-folio (muotoiltu folio) ja irtivedettävä paperi/PET/Al-folio (kansifolio) ja joka on pakattu taiteltuun pahvirasiaan.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg suussa hajoavat tabletit

Pahvirasioissa on 28 tai 30 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/043-050

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 1,5 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUSFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

reagila 3 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUSFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 4,5 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUSFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 6 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 6 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUSFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 6 mg kovat kapselit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg: aa karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

5. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti

28 suussa hajoavaa tablettia

30 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/043-044

{28×,30×}

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

REPÄISYPAKKAUSFOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg: aa karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti

28 suussa hajoavaa tablettia
30 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi
www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/045-046

{28×,30×}

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

REPÄISYPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITELTU PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg: aa karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suussa hajoava tabletti

28 suussa hajoavaa tablettia

30 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi

www.reagila.com

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/047-048

{28×,30×}

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

REPÄISYPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**TAITELTU PAHVIRASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg: aa karipratsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoava tabletti

28 suussa hajoavaa tablettia
30 suussa hajoavaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Sisällytettävä QR-koodi
www.reagila.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1209/049-050

{28×,30×}

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

REPÄISYPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit
karipratsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Gedeon Richter Plc.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Reagila 1,5 mg kovat kapselit

Reagila 3 mg kovat kapselit

Reagila 4,5 mg kovat kapselit

Reagila 6 mg kovat kapselit

karipratsiini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Reagila on ja mihin sitä käytetään

Reagila sisältää karipratsiini-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu psykoosilääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoitoon.

Skitsofrenia on sairaus, jolle tyypillisiä oireita voivat olla epätodellisten asioiden kuuleminen, näkeminen tai aistiminen (hallusinaatiot), epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen ja tunne-elämän latteus. Skitsofreniaa sairastavilla saattaa olla myös masennusta, syyllisyydentuntoja, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta. Heillä voi olla vaikeuksia aloittaa tai jatkaa suunniteltuja toimia, haluttomuutta puhua tai puutteita tunnereaktioissa tilanteissa, jotka tavallisesti synnyttäisivät tunteita muissa ihmisissä.

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

Älä ota Reagila-valmistetta

- jos olet allerginen karipratsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät lääkkeitä, joilla hoidetaan:
 - C-hepatiittiviruksen aiheuttamaa maksatulehdusta (bosepreviiriä ja telapreviiriä sisältävät lääkkeet)
 - bakteeri-infektioita (klaritromysiiniä, telitromysiiniä ja nafsilliinia sisältävät lääkkeet)
 - tuberkuloosia (rifampisiiniä sisältävät lääkkeet)
 - HIV-infektiota (kobisistaattia, indinaviiria, nefinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, efavirentsiä ja etraviriiniä sisältävät lääkkeet)
 - sieni-infektioita (itrakonatsolia, posakonatsolia ja vorikonatsolia sisältävät lääkkeet)
 - Cushingin oireyhtymää, jossa keho tuottaa liikaa kortisolia (ketokonatsolia sisältävät lääkkeet)
 - masennusta (mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet ja nefatsodonia sisältävät lääkkeet)

- epilepsiaa ja kouristuskohtauksia (karbamatsepiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia sisältävät lääkkeet)
- uneliaisuutta (modafiniilia sisältävät lääkkeet)
- keuhkojen korkeaa verenpainetta (bosentaania sisältävät lääkkeet).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille heti

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

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

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

Painon nousu

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Reagila

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

Reagila-valmisteen ottaminen yhdessä joidenkin muiden lääkkeiden kanssa voi edellyttää Reagila-valmisteen tai toisen lääkkeen annoksen muuttamista. Tällaisia ovat esim. seuraavien sairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet:

- sydänsairaudet (esim. digoksiini, verapamiili, diltiatseemi)

- veritilppamuodostus (antikoagulantit eli veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten dabigatraani)
- bakteeri-infektiot (esim. erytromysiini)
- sieni-infektiot (esim. flukonatsoli).

Reagilaa on käytettävä varoen yhdessä henkisiin toimintoihisi vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Reagila ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Älä juo greippimehua Reagila-hoidon aikana.

Vältä alkoholin käyttöä Reagila-valmisteen käytön aikana.

Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Reagila-hoidon aikana. Hoidon päättymisen jälkeenkin ehkäisyä täytyy käyttää vähintään 10 viikon ajan viimeisestä Reagila-annoksesta. Tämä johtuu siitä, että lääke pysyy elimistössä jonkin aikaa viimeisen annoksen ottamisesta.

Raskaus

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

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

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

Alluranpunainen AC on väriaine, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Reagila-valmistetta otetaan

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

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

Enimmäisannosta 6 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

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

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

Potilaat, joilla on munuais- tai maksaongelmia

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

Iäkkäät potilaat

Lääkärisi valitsee varovaisesti sinulle sopivan annoksen.

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

Jos otat enemmän Reagila-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Reagila-valmistetta

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

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

Jos lopetat Reagila-valmisteen oton

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

- vakava allerginen reaktio, jonka oireita ovat kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja joskus verenpaineen lasku. (*Harvinainen haittavaikutus*)
- yhtäaikaisesti kuumetta, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja uneliaisuutta tai tokkuraisuutta. Nämä voivat olla neuroleptioireyhtymäksi kutsutun tilan oireita. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- selittämättömät lihaskivut, -krampit tai -heikkous. Nämä voivat olla merkkejä lihasvauriosta, joka voi aiheuttaa hyvin vakavia munuaisvaivoja. (*Harvinainen haittavaikutus*)
- laskimoveritulppia, erityisesti jaloissa (oireita ovat esimerkiksi turvotus, kipu ja punoitus jalassa). Veritulpat saattavat kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- ajatukset itsesi vahingoittamisesta, itsemurhasta tai yrittää itsemurhaa (*Melko harvinainen haittavaikutus*).

Muut haittavaikutukset

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

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

Yleiset hättävähäikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

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

Melko harvinaiset hättävähäikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- masennus
- äkillinen ja vaikea sekavuus
- pyörrytys
- epämiellyttävä, poikkeava tuntoherkkyys
- uneliaisuus, voimattomuus tai haluttomuus tehdä asioita
- tahattomat liikkeet yleisimmin kielessä tai kasvoissa. Tämä voi tulla niin lyhyt- kuin pitkäaikaisenkin käytön yhteydessä.
- vähentynyt tai lisääntynyt seksuaalinen halu, erektio-ongelmat
- silmä-ärsytys, korkea silmänpaine, heikentynyt näkö
- kohdistamisongelmat, kun katsotaan ensin kauas ja sitten lähelle
- matala verenpaine
- poikkeava EKG-löydös, poikkeava hermoimpulssien välittyminen sydämessä
- hidas, epäsäännöllinen sydämen syke
- nikotus
- närästys
- jano
- kipu virtsatessa
- poikkeavan tiheä virtsaaminen ja runsas virtsamäärä
- kutina, ihottuma
- diabetes
- seuraavat voidaan nähdä laboratoriokokeissa:
 - o veren poikkeava natriumpitoisuus
 - o kohonnut verensokeripitoisuus ja kohonnut bilirubiinin (sappiväriaineen) pitoisuus veressä
 - o anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä)
 - o tietäntyyppisten veren valkosolujen määrän lisääntyminen
 - o pienentynyt TSH-hormonin (kilpirauhasta stimuloivan hormonin) pitoisuus veressä.

Harvinaiset hättävähäikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- kouristuskohtaus
- muistinmenetys, puhekyvyn menetys
- silmien valonarkuus
- silmän linssin samentuminen, mikä johtaa näön heikentymiseen (kaihi)

- nielemisvaikeudet
- tietynlaisten veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä voi altistaa infektioille
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Reagila-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Reagila sisältää

- Vaikuttava aine on karipratsiini.
Reagila 1,5 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.
Reagila 3 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.
Reagila 4,5 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.
Reagila 6 mg: Yksi kova kapseli sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.
- Muut aineet ovat:
Reagila 1,5 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi (E 171), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi).

Reagila 3 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, alluranpunainen AC (E 129), briljanttisininen FCF (E 133), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi) (ks. myös kohta 2 Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kovat kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E 129)).

Reagila 4,5 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, alluranpunainen AC (E 129), briljanttisininen FCF (E 133), titaanidioksidi (E 171), keltainen

rautaoksidi (E 172), liivate, valkoinen painoväri (shellakka, titaanidioksidi [E 171], propyleeniglykoli, simetikoni) (ks. myös kohta 2 Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kovat kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E 129)).

Reagila 6 mg kovat kapselit: esigelatinoitu (maissi)tärkkelys, magnesiumstearaatti, briljanttisininen FCF (E 133), alluranpunainen AC (E 129), titaanidioksidi (E 171), liivate, musta painoväri (shellakka, musta rautaoksidi [E 172], propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi) (ks. myös kohta 2 Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kovat kapselit sisältävät alluranpunainen AC:tä (E 129)).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

Reagila 4,5 mg kovia kapseleita ja Reagila 6 mg kovia kapseleita on saatavana pakkauksissa, joissa on 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Recordati 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

Danmark

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Magyarország

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

Malta

Recordati Ireland Limited
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: + 43 664 128 4879

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lääkettä koskevat yksityiskohtaiset ja päivitettyt tiedot ovat luettavissa skannaamalla alla ja ulkopakkauksessa oleva QR-koodi älypuhelimella.
Samat tiedot ovat saatavissa myös seuraavassa verkko-osoitteessa: www.reagila.com.

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

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit

Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit

Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit

Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit

karipratsiini

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Reagila on ja mihin sitä käytetään

Reagila sisältää karipratsiini-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu psykoosilääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoitoon.

Skitsofrenia on sairaus, jolle tyypillisiä oireita voivat olla epätodellisten asioiden kuuleminen, näkeminen tai aistiminen (hallusinaatiot), epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen ja tunne-elämän latteus. Skitsofreniaa sairastavilla saattaa olla myös masennusta, syyllisyydentuntoja, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta. Heillä voi olla vaikeuksia aloittaa tai jatkaa suunniteltuja toimia, haluttomuutta puhua tai puutteita tunnereaktioissa tilanteissa, jotka tavallisesti synnyttäisivät tunteita muissa ihmisissä.

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

Älä ota Reagila-valmistetta

- jos olet allerginen karipratsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät lääkkeitä, joilla hoidetaan:
 - C-hepatiittiviruksen aiheuttamaa maksatulehdusta (bosepreviiriä ja telapreviiriä sisältävät lääkkeet)
 - bakteeri-infektioita (klaritromysiiniä, telitromysiiniä ja nafsilliinia sisältävät lääkkeet)
 - tuberkuloosia (rifampisiiniä sisältävät lääkkeet)
 - HIV-infektiota (kobisistaattia, indinaviiria, nelfinaviiria, ritonaviiria, sakinaviiria, efavirentsiä ja etraviriiniä sisältävät lääkkeet)
 - sieni-infektioita (itrakonatsolia, posakonatsolia ja vorikonatsolia sisältävät lääkkeet)
 - Cushingin oireyhtymää, jossa keho tuottaa liikaa kortisolia (ketokonatsolia sisältävät lääkkeet)

- masennusta (mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet ja nefatsodonia sisältävät lääkkeet)
- epilepsiaa ja kouristuskohtauksia (karbamatsiiniä, fenobarbitaalia ja fenytoiinia sisältävät lääkkeet)
- uneliaisuutta (modafiniilia sisältävät lääkkeet)
- keuhkojen korkeaa verenpainetta (bosentaania sisältävät lääkkeet).

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille heti

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

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

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

Painon nousu

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Reagila

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

Reagila-valmisteen ottaminen yhdessä joidenkin muiden lääkkeiden kanssa voi edellyttää Reagila-valmisteen tai toisen lääkkeen annoksen muuttamista. Tällaisia ovat esim. seuraavien sairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet:

- sydänsairaudet (esim. digoksiini, verapamiili, diltiatseemi)
- veritulpamuodostus (antikoagulantit eli veren hyytymistä estävät lääkkeet, kuten dabigatraani)
- bakteeri-infektiot (esim. erytromysiini)
- sieni-infektiot (esim. flukonatsoli).

Reagilaa on käytettävä varoen yhdessä henkisiin toimintoihisi vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Reagila ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Älä juo greippimehua Reagila-hoidon aikana.

Vältä alkoholin käyttöä Reagila-valmisteen käytön aikana.

Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Reagila-hoidon aikana. Hoidon päättymisen jälkeenkin ehkäisyä täytyy käyttää vähintään 10 viikon ajan viimeisestä Reagila-annoksesta. Tämä johtuu siitä, että lääke pysyy elimistössä jonkin aikaa viimeisen annoksen ottamisesta.

Raskaus

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

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

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

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Reagila suussa hajoavat tabletit sisältävät natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Reagila-valmistetta otetaan

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

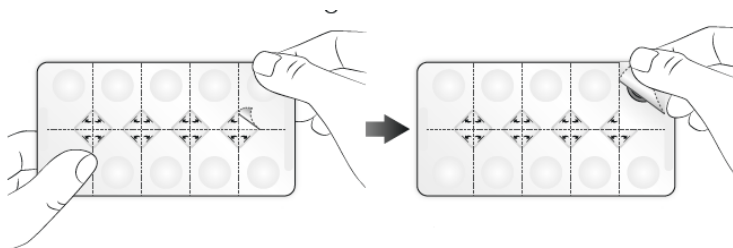
Suosittelun aloitusannos on 1,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Sen jälkeen lääkärisi voi säätää annosta hitaasti 1,5 mg:n välein riippuen siitä, miten hoito tehoaa sinuun.

Enimmäisannosta 6 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

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

Älä avaa repäisy-pakkausta ennen kuin olet valmis ottamaan lääkkeen. Irrota repäisy-pakkauksesta yksi tablettiyksikkö rei'itettyä viivaa pitkin ja vedä kansifolio irti, jolloin tabletti tulee näkyviin. Älä paina

tablettia kansifolion läpi, ettei tabletti rikkoudu.



Varmista, että sormesi ovat kuivat. Ota suussa hajoava tabletti repäisypakkauksesta välittömästi kansifolion irrottamisen jälkeen ja aseta tabletti kokonaisena kielellesi. Tabletti hajoaa nopeasti syljen vaikutuksesta. Älä pureskele tai nielaise tablettia kokonaisena, vaan odota, että se hajoaa suussa. Voit myös liuottaa tabletin veteen ja juoda muodostuneen lääkesuspension. Tällöin vesilasin sisältö on sekoitettava huolellisesti, jotta liukenematonta lääkettä ei jää lasin pohjalle.

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

Potilaat, joilla on munuais- tai maksaongelmia

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

Iäkkäät potilaat

Lääkärisi valitsee varovaisesti sinulle sopivan annoksen.

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

Jos otat enemmän Reagila-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Reagila-valmistetta

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

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

Jos lopetat Reagila-valmisteen oton

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

- vakava allerginen reaktio, jonka oireita ovat kuume, suun, kasvojen, huulten tai kielen turpoaminen, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja joskus verenpaineen lasku. (*Harvinainen haittavaikutus*)

- yhtäaikaaisesti kuumetta, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja uneliaisuutta tai tokkuraisuutta. Nämä voivat olla neuroleptioireyhtymäksi kutsutun tilan oireita. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- selittämättömät lihaskivut, -krampit tai -heikkous. Nämä voivat olla merkkejä lihasvauriosta, joka voi aiheuttaa hyvin vakavia munuaisvaivoja. (*Harvinainen haittavaikutus*)
- laskimoveritulppia, erityisesti jaloissa (oireita ovat esimerkiksi turvotus, kipu ja punoitus jalassa). Veritulpat saattavat kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia. (*Haittavaikutuksen esiintyvyys on tuntematon*)
- ajatukset itsesi vahingoittamisesta, itsemurhasta tai yrittää itsemurhaa (*Melko harvinainen haittavaikutus*).

Muut haittavaikutukset

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

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

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

- närästys
- jano
- kipu virtsatessa
- poikkeavan tiheä virtsaaminen ja runsas virtsamäärä
- kutina, ihottuma
- diabetes
- seuraavat voidaan nähdä laboratoriokokeissa:
 - o veren poikkeava natriumpitoisuus
 - o kohonnut verensokeripitoisuus ja kohonnut bilirubiinin (sappiväriaineen) pitoisuus veressä
 - o anemia (vähentynyt veren punasolujen määrä)
 - o tietyntyyppisten veren valkosolujen määrän lisääntyminen
 - o pienentynyt TSH-hormonin (kilpirauhasta stimuloivan hormonin) pitoisuus veressä.

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Reagila-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Pidä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Reagila sisältää

- Vaikuttava aine on karipratsiini.
Reagila 1,5 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 1,5 mg karipratsiinia.

Reagila 3 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg karipratsiinia.

Reagila 4,5 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,5 mg karipratsiinia.

Reagila 6 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää karipratsiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 6 mg karipratsiinia.

- Muut aineet ovat:
Mannitoli (E421), maissitärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), omenahappo (E296), natriumstearyylifumaraatti (E485) ja piidioksidi (E551) (ks. myös kohta 2 Reagila suussa hajoavat tabletit sisältävät natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Reagila 1,5 mg suussa hajoavat tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, kolmikulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 8 mm ja paksuus noin 3–4 mm. Toisella puolella on kaiverrus ”C2” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.
- Reagila 3 mg suussa hajoavat tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 7 mm ja paksuus noin 3–4 mm. Toisella puolella on kaiverrus ”C3” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.
- Reagila 4,5 mg suussa hajoavat tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, nelikulmainen, kaksoiskupera tabletti. Tabletin läpimitta on noin 7 mm ja paksuus noin 3–4 mm. Toisella puolella on kaiverrus ”C4” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.
- Reagila 6 mg suussa hajoavat tabletit: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera tabletti. Tabletin leveys on noin 5 mm, pituus 8,5 mm ja paksuus noin 3–4 mm. Toisella puolella on kaiverrus ”CI” ja toisella puolella ei ole kaiverrusta.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg suussa hajoavia tabletteja on saatavana pakkauksissa, joissa on 28 tai 30 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien/Danmark/Deutschland
/Ελλάδα/España/France/Ireland/Ísland/Italia/
Κύπρος/Luxembourg/Luxemburg/
Magyarország/Malta/Nederland/Norge/
Österreich/Portugal/Suomi/Finland/Sverige/
United Kingdom (Northern Ireland)
Richter Gedeon Nyrt.
Tél/Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +36 1 505 7032

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

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

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

Česká republika

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

România

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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

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

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

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