

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

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

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Reagila 1,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

### Reagila 3 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0003 mg boje *Allura red AC* (E 129).

### Reagila 4,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0008 mg boje *Allura red AC* (E 129).

### Reagila 6 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0096 mg boje *Allura red AC* (E 129).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda kapsula

### Reagila 1,5 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom bijelom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 1.5“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

### Reagila 3 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 3“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

### Reagila 4,5 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 4 (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim zelenim tijelom te oznakom „GR 4,5“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

### Reagila 6 mg tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine 3 (približne duljine 15,9 mm) s neprozirnom ljubičastom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 6“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijelu do žućkastobijelu mješavinu praška.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Reagila je indicirana za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Preporučena početna doza kariprazina je 1,5 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se nakon toga može polagano povećavati u koracima od 1,5 mg do maksimalne doze od 6 mg/dan. Najnižu učinkovitu dozu treba održavati prema kliničkoj procjeni nadležnog liječnika. Zbog dugog poluvijeka kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, promjene doze neće se u potpunosti reflektirati u plazmi još nekoliko tjedana. Nakon uvođenja kariprazina i nakon svake promjene doze bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog nuspojava i praćenja odgovora na liječenje tijekom nekoliko tjedana (vidjeti dio 5.2).

#### *Prelazak s drugih antipsihotika na kariprazin*

Pri prelasku s nekog drugog antipsihotika na kariprazin potrebno je razmotriti postupnu ukriženu titraciju, uz postupan prekid prethodne terapije tijekom uvođenja liječenja kariprazinom.

#### *Prelazak s kariprazina na neki drugi antipsihotik*

Pri prelasku s kariprazina na neki drugi antipsihotik nije potrebna postupna ukrižena titracija, već liječenje novim antipsihotikom treba započeti najnižom dozom dok se primjena kariprazina prekida. Potrebno je uzeti u obzir da će se plazmatska koncentracija kariprazina i njegovih aktivnih metabolita smanjiti za 50% za ~1 tjedan (vidjeti dio 5.2).

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, treba preskočiti propuštenu dozu te uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ne preporučuje se uzimanje dvostrukе doze da bi se nadoknadila propuštena doza.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ( $\text{CrCl}$ )  $\geq 30 \text{ ml/min}$  i  $< 89 \text{ ml/min}$ ). Sigurnost i djelotvornost kariprazina nisu se ocjenjivale u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ). Primjena kariprazina ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 5 i 9). Sigurnost i djelotvornost kariprazina se nije ocjenjivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat između 10 i 15). Primjena kariprazina ne

preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Starije osobe*

Dostupni podaci o primjeni kariprazina u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina nisu dovoljni da bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Potreban je dodatni oprez kod odabira doze u starijeg bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kariprazina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Reagila je namijenjena za peroralnu primjenu i uzima se jedanput na dan u isto doba dana, s hranom ili bez nje.

Tijekom liječenja kariprazinom treba izbjegavati alkohol (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena jakih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena jakih ili umjerenih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Suicidalne misli i ponašanje

Moguća pojava suicidalnosti (suicidalne ideje, pokušaj samoubojstva i izvršenje samoubojstva) svojstvena je psihičkim bolestima i uglavnom se prijavljuje rano nakon započinjanja ili promjene terapije antipsihoticima. Visokorizične bolesnike koji se liječe antipsihoticima potrebno je strogo nadzirati.

#### Akatizija, nemir

Akatizija i nemir su česte nuspojave antipsihotika. Akatizija je poremećaj pokreta koji karakterizira osjećaj unutarnjeg nemira i neodgodiva potreba za stalnim kretanjem, kao i radnjama kao što su ljaljanje tijekom stajanja ili sjedenja, podizanje stopala poput marširanja u mjestu i križanje i razdvajanje nogu tijekom sjedenja. Budući da kariprazin uzrokuje akatiziju i nemir, treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika sklonim aktaziji ili koji već pokazuju simptome akatizije. Aktazija se razvija u ranoj fazi liječenja. Stoga je strogi nadzor važan u prvoj fazi liječenja. Prevencija uključuje sporu titraciju na višu dozu; mjere liječenja uključuju sporu titraciju na nižu dozu kariprazina ili lijekove za EPS (ekstrapiramidne simptome). Doza se može prilagođavati prema individualnom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dio 4.8).

#### Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom koji se sastoji od potencijalno ireverzibilnih, ritmičkih, nevoljnih pokreta, pretežno jezika i/ili lica, koji se mogu razviti u bolesnika liječenih antipsihoticima. Ako se u bolesnika liječenih kariprazinom pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti prekid terapije.

#### Parkinsonova bolest

Ako se propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu pogoršati osnovnu bolest i simptome Parkinsonove bolesti. Liječnici stoga trebaju procijeniti rizike u odnosu na koristi kada kariprazin propisuju bolesnicima s Parkinsonovom bolešću.

## Očni simptomi/katarakta

U nekliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao neprozirnost leće/kataraktu u pasa (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3). Međutim, u ispitivanjima primjene lijeka kod ljudi, nije utvrđena uzročno-posljedična veza između pojave lentikularnih promjena/katarakte i primjene kariprazina. Ipak, bolesnike kod kojih bi došlo do razvoja simptoma potencijalno povezanih s kataraktom treba savjetovati da obave oftalmološki pregled i treba ih se ponovno procijeniti za nastavak liječenja.

## Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Kod liječenja antipsihoticima prijavljen je potencijalno smrtonosan skup simptoma pod nazivom NMS. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, mišićnom ukočenošću, povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu, promjenama mentalnog statusa i znakovima autonomne nestabilnosti (nepravilni otkucaji srca ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, odmah se mora prekinuti primjena kariprazina.

## Napadaji i konvulzije

Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili stanja koja mogu smanjiti prag za konvulzije.

## Stariji bolesnici s demencijom

Kariprazin se nije ispitivao u starijih bolesnika s demencijom i ne preporučuje se za liječenje starijih bolesnika s demencijom uslijed povećanog rizika od ukupne smrtnosti.

## Rizik od cerebrovaskularnog inzulta (CVI)

U randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, kod primjene nekih atipičnih antipsihotika u populaciji bolesnika s demencijom primjećen je približno 3 puta veći rizik od CVI-ja. Mehanizam koji dovodi do tog povećanja rizika nije poznat. Povećan rizik ne može se isključiti ni kod drugih antipsihotika ili drugih populacija bolesnika. Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za moždani udar.

## Kardiovaskularni poremećaji

### *Promjene krvnog tlaka*

Kariprazin može uzrokovati i ortostatsku hipotenziju i hipertenziju (vidjeti dio 4.8). Kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika za koje se zna da imaju kardiovaskularnu bolest koja može stvoriti predispoziciju za promjene krvnog tlaka. Potrebno je pratiti krvni tlak.

### *Promjene na elektrokardiogramu (EKG)*

U bolesnika liječenih antipsihoticima može doći do produljenja QT intervala. U kliničkom ispitivanju dizajniranom da procijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala, kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna (vidjeti dio 4.8). Stoga, kariprazin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili onih koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala te u bolesnika liječenih lijekovima koji mogu uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1).

### *Venska tromboembolija (VTE)*

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće

čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja kariprazinom te poduzeti preventivne mjere.

### Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika s potvrđenom dijagnozom šećerne bolesti ili onih s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima potrebno je pratiti razine glukoze u serumu. U kliničkim su ispitivanjima kod primjene kariprazina prijavljene nuspojave povezane s glukozom (vidjeti dio 5.1).

### Promjena tjelesne težine

Kod primjene kariprazina primijećeno je značajno povećanje tjelesne težine. Potrebno je redovno pratiti tjelesnu težinu bolesnika (vidjeti dio 4.8).

### Pomoćne tvari

Reagila tvrde kapsule od 3 mg, 4,5 mg i 6 mg sadrže boju *Allura red AC* (E 129), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Potencijal drugih lijekova da utječu na kariprazin

U metabolizmu kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita, desmetilkariprazina (DCAR) i didesmetilkariprazina (DDCAR), uglavnom posreduje CYP3A4, uz manji doprinos CYP2D6.

#### *Inhibitori CYP3A4*

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, uzrokovao je udvostručenje plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu (zbroj kariprazina i njegovih aktivnih metabolita) tijekom kratkotrajne (4-dnevne) istodobne primjene, bilo da su razmatrani samo nevezani ili vezani spojevi.

Zbog dugog poluvijeka aktivnih spojeva kariprazina, može se očekivati daljnji porast plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu tijekom dugotrajnije istodobne primjene. Stoga je istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevirom, klaritromicinom, kobicistatom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, posakonazolom, ritonavirom, sakvinavirom, telaprevirom, telitromicinom, vorikonazolom, diltiazemom, eritromicinom, flukonazolom, verapamilom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Treba izbjegavati konzumiranje soka od grejpa.

#### *Induktori CYP3A4*

Istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 može dovesti do značajnog smanjenja izloženosti ukupnom kariprazinu, pa je istodobna primjena kariprazina sa snažnim ili umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. carbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*], bosentanom, efavirenzom, etravirinom, modafinilom, naftolinom) kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Inhibitori CYP2D6*

Put posredovan preko CYP2D6 ima malu ulogu u metabolizmu kariprazina, glavni put je posredovan preko CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da bi inhibitori CYP2D6 mogli imati klinički značajan utjecaj na metabolizam kariprazina.

### Potencijal kariprazina za djelovanje na druge lijekove

#### *Supstrati P-glikoproteina (P-gp)*

Kariprazin je inhibitor P-gp-a *in vitro* pri svojoj teoretski maksimalnoj koncentraciji u crijevima. Iako kliničke posljedice tog učinka nisu posve jasne, primjena supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom, poput dabigatrana i digoksina, mogla bi zahtijevati dodatno praćenje i prilagodbu doze.

### *Hormonski kontraceptivi*

U ispitivanju interakcija između lijekova, 28-dnevno liječenje kariprazinom u dozi od 6 mg na dan nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

### Farmakodinamičke interakcije

Budući da kariprazin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, potreban je oprez kad se Reagila primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnjih živčani sustav i alkoholom.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi se mora savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Reagilu. Bolesnice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze Reagile.

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kariprazina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući razvojne malformacije u štakora (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Reagila ne preporučuje se u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Zbog spore eliminacije aktivnih spojeva potrebno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon prekida liječenja kariprazinom.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući kariprazin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik da se nakon poroda razviju nuspojave, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja od lijeka, koje mogu varirati prema težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Težina tih komplikacija je varirala; dok su u nekim slučajevima simptomi bili samoograničavajući, u drugima je novorođenčadi bilo potrebno potporno liječenje u jedinici intenzivnog liječenja i produljena hospitalizacija. Zbog toga novorođenčad treba pomno nadzirati.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kariprazin ili njegovi glavni aktivni metaboliti u majčino mlijeko.

Kariprazin i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakora tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja kariprazinom.

### Plodnost

Učinak kariprazina na plodnost ljudi nije se ocjenjivala. U ispitivanjima na štakorima primijećeni su niži indeksi plodnosti i začeća u ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kariprazin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju opasnim strojevima, uključujući motorna vozila, dok se ne uvjere da liječenje lijekom Reagila ne utječe negativno na njih.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene kariprazina u navedenom rasponu doza (1,5 – 6 mg) bile su akatizija (19%) i parkinsonizam (17,5%). Većina događaja bila je blage do umjerene težine.

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka utemeljene na objedinjenim podacima iz ispitivanja kariprazina u liječenju shizofrenije prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima u Tablici 1.

Nuspojave su navedene prema učestalosti, počevši od najčešćih, u skladu sa sljedećom kategorizacijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Nuspojave lijeka koje se javljaju u bolesnika sa shizofrenijom**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$ )	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija eozinofilija	neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost	
Endokrini poremećaji			snižena vrijednost tireostimulirajućeg hormona u krvi	hipotireoza	
Poremećaji metabolizma i prehrane		dislipidemija povećanje tjelesne težine smanjen apetit pojačan apetit	odstupanja vrijednosti natrija u krvi šećerna bolest povišena vrijednost glukoze u krvi		
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja <sup>1</sup> tjeskoba	suicidalno ponašanje delirij depresija smanjen libido povećan libido erektilna disfunkcija		
Poremećaji živčanog sustava	akatizija <sup>2</sup> parkinsonizam <sup>3</sup>	sedacija omaglica distonija <sup>4</sup> druge ekstrapiramidne bolesti i	tardivna diskinezija diskinezija <sup>6</sup> dizestezija letargija	napadaji/ konvulzije amnezija afazija	neuroleptički maligni sindrom

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥ 1/10)</b>	<b>Često (≥ 1/100 i &lt; 1/10)</b>	<b>Manje često (≥ 1/1000 i &lt; 1/100)</b>	<b>Rijetko (≥ 1/10 000 i &lt; 1/1000)</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
		poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretnjama <sup>5</sup>			
<b>Poremećaji oka</b>		zamagljen vid	povišen intraokularni tlak poremećaj akomodacije oka smanjena oština vida iritacija oka	katarakta fotofobija	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			vrtoglavica		
<b>Srčani poremećaji</b>		tahiaritmija	poremećaji srčane provodljivosti bradiaritmija produljenje QT intervala na elektrokardiogramu abnormalan T-val na elektrokardiogramu		
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipertenzija	hipotenzija		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			štucavica		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		povraćanje mučnina konstipacija	gastroezofagus na refluksna bolest	disfagija	
<b>Poremećaji jetre i žući</b>		povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišene vrijednosti bilirubina u krvi		toksični hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			pruritus osip		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog</b>		povišene vrijednosti kreatin		rabdomioliza	

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Nepoznata učestalost</b>
<b>sustava i vezivnog tkiva</b>		fosfokinaze u krvi			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			dizurija polakizurija		
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>					sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor	žed		

<sup>1</sup>Poremećaji spavanja: nesanica, abnormalni snovi/noćne more, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja, disomnija, hipersomnija, poteškoće s usnivanjem, poteškoće održavanja spavanja, noćne more, poremećaj spavanja, mjesecarenje, ranojutarnje buđenje

<sup>2</sup>Akatizija: akatizija, psihomotorička hiperaktivnost, nemir

<sup>3</sup>Parkinsonizam: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, „zupčasta ukočenost“, ekstrapiramidni poremećaj, poremećaj hoda, hipokinezija, ukočenost zglobova, tremor, hipomimija, mišićna ukočenost, mišićno-koštana ukočenost, ukočenost vrata, parkinsonizam

<sup>4</sup>Distonija: blefarospazam, distonija, mišićna napetost, oromandibularna distonija, tortikolis, trizmus

<sup>5</sup>Druge ekstrapiramidne bolesti i poremećaji koji se manifestiraju abnormalnim kretnjama: poremećaj ravnoteže, bruksizam, slinjenje, dizartrija, poremećaj hoda, abnormalan glabelarni refleks, hiporefleksija, poremećaj kretanja, sindrom nemirnih nogu, hipersekrecija sline, poremećaj pokreta jezika

<sup>6</sup>Diskinezija: koreoatetoza, diskinezija, grimase, okulogirna kriza, protruzija jezika

### Opis odabranih nuspojava

#### *Neprozirnost leće/katarakta*

U nekliničkim ispitivanjima kariprazina opažen je razvoj katarakte (vidjeti dio 5.3). Stoga se u kliničkim ispitivanjima pomoću slit lampe pažljivo pratio mogući nastanak katarakte, a bolesnici s postojećom kataraktom nisu se uključivali u ispitivanja. Tijekom programa kliničkog razvoja kariprazina za liječenje shizofrenije, zabilježeno je nekoliko slučajeva katarakte koji su karakterizirani manjom neprozirnosti leće bez poremećaja vida (13/3192; 0,4%). Neki od ovih bolesnika imali su ometajuće faktore. Najčešće prijavljivana očna nuspojava bila je zamagljen vid (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazin: 22/2048; 1,1%).

#### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja, incidencija EPS-a opažena je u 27%, 11,5%, 30,7% i 15,1% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Akatizija je prijavljena u 13,6%, 5,1%, 9,3% i 9,9% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom, odnosno aripiprazolom. Parkinsonizam je iskusilo 13,6%, 5,7%, 22,1% i 5,3% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom odnosno aripiprazolom. Distonija je opažena u 1,8%, 0,2% 3,6% i 0,7% bolesnika liječenih kariprazinom, placebom, risperidonom odnosno aripiprazolom.

U placebom kontroliranom dijelu ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, EPS je primijećen u 13,7% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 3,0% bolesnika liječenih placebom. Akatizija je prijavljena u 3,9% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom u usporedbi s 2,0% bolesnika liječenih placebom. Parkinsonizam je iskusilo 7,8% bolesnika iz skupine liječene

kariprazinom, odnosno 1,0% bolesnika liječenih placebom.

Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, EPS je prijavljen u 14,3% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, te u 11,7% bolesnika liječenih risperidonom. Akatizija je prijavljena u 10,0% bolesnika liječenih kariprazinom, te u 5,2% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Parkinsonizam je iskusilo 5,2% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom, odnosno 7,4% bolesnika iz skupine liječene risperidonom. Većina slučajeva EPS-a bila je blagog do umjerenog intenziteta te ih je bilo moguće zbrinuti uobičajenim lijekovima za EPS. Stopa prekida liječenja zbog nuspojava povezanih s EPS-om bila je niska.

#### *Venska tromboembolija (VTE)*

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE-a, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze. Učestalost je nepoznata.

#### *Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza*

Kod liječenja antipsihoticima često se primjećuju povisene vrijednosti jetrenih transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST]). Prema podacima kliničkih ispitivanja kariprazina incidencija nuspojava u vidu povisih vrijednosti ALT-a, AST-a javila se u 2,2% bolesnika liječenih kariprazinom, 1,6% bolesnika liječenih risperidonom i 0,4% bolesnika liječenih placebom. Niti jedan od bolesnika liječenih kariprazinom nije imao oštećenje funkcije jetre.

#### *Promjene tjelesne težine*

Prema podacima iz kratkoročnih ispitivanja postojala su blaga povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine u skupini liječenoj kariprazinom naspram skupine liječene placebom; 1 kg, odnosno 0,3 kg. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti nije bilo klinički značajne razlike u promjeni vrijednosti tjelesne težine s početka ispitivanja naspram vrijednosti na kraju ispitivanja (1,1 kg za kariprazin i 0,9 kg za placebo). U otvorenoj fazi ispitivanja tijekom 20 tjedana liječenja kariprazinom kod 9% bolesnika došlo je do potencijalno klinički značajnog (PKZ) povećanja tjelesne težine (definirano kao povećanje  $\geq 7\%$ ), dok je tijekom dvostruko slijepog faze kod 9,8% bolesnika koji su nastavili liječenje kariprazinom došlo do klinički značajnog povećanja tjelesne težine naspram 7,1% bolesnika randomiziranih za primanje placebo nakon 20 tjedana otvorenog liječenja kariprazinom. Prema podacima iz ispitivanja negativnih simptoma, srednja vrijednost promjene tjelesne težine bila je -0,3 kg za kariprazin i +0,6 kg za risperidon, dok je PKZ povećanje tjelesne težine uočeno kod 6% bolesnika iz skupine liječene kariprazinom te kod 7,4% bolesnika iz skupine liječene risperidonom.

#### *Produljenje QT intervala*

U kliničkom ispitivanju dizajniranom da ocijeni učinak liječenja na produljenje QT intervala kariprazin nije uzrokovao produljenje QT intervala u odnosu na placebo (vidjeti dio 5.1). U drugim kliničkim ispitivanjima kariprazin je uzrokovao svega nekoliko produljenja QT intervala, a ista nisu bila ozbiljna. Tijekom dugotrajnog, otvorenog perioda liječenja, 3 bolesnika (0,4%) imalo je QTcB  $> 500$  ms, od kojih je jedan također imao QTcF  $> 500$  ms. U odnosu na vrijednosti s početka liječenja, uočeno je povećanje od  $> 60$  ms u 7 bolesnika (1%) za QTcB te u 2 bolesnika (0,3%) za QTcE. Prema podacima iz ispitivanja dugotrajnog održavanja učinkovitosti, tijekom otvorene faze uočeno je povećanje od  $> 60$  ms u 12 bolesnika (1,6%) za QTcB te u 4 bolesnika (0,5%) za QTcF u odnosu na vrijednosti s početka liječenja. Tijekom perioda dvostruko slijepog liječenja, povećanje od  $> 60$  ms za QTcB u odnosu na vrijednosti s početka liječenja uočeno je u 3 bolesnika (3,1%) liječenih kariprazinom te u 2 bolesnika (2%) liječenih placebom.

#### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

U jednog je bolesnika prijavljeno slučajno akutno predoziranje (48 mg/dan). U tog su se bolesnika javili ortostaza i sedacija. Bolesnik se isti dan u potpunosti oporavio.

### Liječenje predoziranja

Liječenje predoziranja treba biti usmjereni na potpornu terapiju, uključujući održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Treba odmah započeti s kardiovaskularnim nadzorom, uključujući kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju teških ekstrapiramidnih simptoma treba primijeniti antikolinergike. Budući da se kariprazin u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da bi hemodijaliza bila korisna u liječenju predoziranja. Strog liječnički nadzor i praćenje treba provoditi sve dok se bolesnik ne oporavi.

Nema specifičnog protulijeka za kariprazin.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX15

### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja kariprazina nije u potpunosti poznat. Međutim, terapijski učinak kariprazina mogao bi biti posredovan kombinacijom djelomičnog agonističkog djelovanja na dopaminske receptore D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> (vrijednosti konstante inhibicije [Ki]: 0,085-0,3 nM odnosno 0,49-0,71 nM) i serotoninske receptore 5-HT<sub>1A</sub> (Ki: 1,4-2,6 nM) te antagonističkog djelovanja na serotoninske receptore 5-HT<sub>2B</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> i histaminske receptore H<sub>1</sub> (Ki: 0,58-1,1 nM, 18,8 nM odnosno 23,3 nM). Kariprazin ima nizak afinitet za serotoninske receptore 5-HT<sub>2C</sub> i adrenergičke receptore α1 (Ki: 134 nM odnosno 155 nM). Kariprazin nema zamjetan afinitet za kolinergičke muskarinske receptore (IC<sub>50</sub> > 1000 nM). Dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazin i didesmetilkariprazin, imaju sličan profil vezivanja za receptore *in vitro* i profil funkcionalne aktivnosti kao i ishodišna djelatna tvar.

### Farmakodinamički učinci

Neklinička ispitivanja *in vivo* pokazala su da kariprazin pri farmakološki učinkovitim dozama zauzima D<sub>3</sub> receptore u sličnoj mjeri kao i D<sub>2</sub> receptore. U bolesnika sa shizofrenijom je kod primjene kariprazina unutar terapijskog raspona doza tijekom 15 dana primjećena o dozi ovisna zauzetost moždanih dopaminskih receptora D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> (uz preferencijalnu zauzetost u regijama s većom ekspresijom D<sub>3</sub>).

Učinci kariprazina na QT interval ocjenjivali su se u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem. Provedene su elektrokardiografske procjene u 129 bolesnika na temelju 12-satnog EKG praćenja (Holter) na početku ispitivanja i u stanju dinamičke ravnoteže. Nije utvrđeno produljenje QT intervala nakon primjene doza iznad terapijskog raspona (9 mg/dan ili 18 mg/dan). Nijedan bolesnik liječen kariprazinom nije imao produljenje QTc intervala za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost i nijedan bolesnik u ispitivanju nije imao QTc > 500 ms.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Djelotvornost pri kratkotrajnoj primjeni*

Djelotvornost kariprazina u liječenju akutne shizofrenije ispitivala se u tri multicentrična,

multinacionalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, 6-tjedna ispitivanja koja su uključivala 1754 bolesnika u dobi od 18 do 60 godina. Mjera primarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ljestvici za ocjenu pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), a mjera sekundarnog ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do kraja 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ocjenskoj ljestvici općeg kliničkog dojma težine bolesti (engl. *Clinical Global Impression – Severity*, CGI-S) u svim ispitivanjima akutne shizofrenije. Prema podacima iz multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 1,5 mg, 3,0 mg i 4,5 mg i risperidona od 4,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, sve primijenjenje doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeboa. Prema podacima iz drugog multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih doza kariprazina od 3,0 mg i 6,0 mg i aripiprazola od 10,0 mg radi ocjene osjetljivosti testa, obje primijenjenje doze kariprazina i aktivnog kontrolnog lijeka pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeboa. Prema podacima iz trećeg multinacionalnog, placebom kontroliranog ispitivanja primjene fiksnih/fleksibilnih doza kariprazina od 3,0 mg do 6,0 mg i kariprazina od 6,0 mg do 9,0 mg, obje skupine liječene navedenim dozama kariprazina pokazale su statistički značajno poboljšanje mjera i primarnog i sekundarnog ishoda naspram placeboa.

U Tablici 2 u nastavku prikazani su sažeti rezultati parametara primarnog ishoda. Rezultati parametara sekundarnog ishoda (CGI) i dodatnih mjera ishoda podržavaju mjeru primarnog ishoda.

**Tablica 2. Promjena od početne vrijednosti s početka ispitivanja do 6. tjedna u ukupnom rezultatu na PANSS ljestvici u ispitivanjima akutnih egzacerbacija shizofrenije – ITT populacija**

	<i>Početna srednja vrijednost ± SD</i>	<i>Promjena LS srednje vrijednosti (SE)</i>	<i>Razlika liječenja naspram placeboa (95% CI)</i>	<i>p-vrijednost</i>
<b>Ukupni PANSS (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n = 711)</b>				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dan	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	<b>0,0017</b>
Kariprazin 3 mg/dan	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	<b>0,0013</b>
Kariprazin 4,5 mg/dan	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/dan	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	< 0,0001*
<b>RGH-MD-04 (n=604)</b>				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/dan	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	<b>0,0044</b>
Kariprazin 6 mg/dan	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dan	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
<b>RGH-MD-05 (n = 439)</b>				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 do 6 mg/dan	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	<b>0,0029</b>
Kariprazin 6 do 9 mg/dan	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *intent to treat*); LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares mean*); PANSS = ljestvica pozitivnih i negativnih simptoma \*u usporedbi s placeboom

*Djelotvornost pri dugotrajnoj primjeni*

Djelotvornost kariprazina u održavanju antipsihotičkog učinka ispitivala se u dugotrajanom kliničkom

ispitivanju s randomizacijom koja je uključivala obustavu liječenja. U ispitivanju je ukupno 751 bolesnik s akutnim simptomima shizofrenije tijekom 20 tjedana primao kariprazin od 3 do 9 mg/dan, od čega je 337 bolesnika primalo kariprazin s rasponom doze od 3 ili 6 mg/dan. Stabilizirani bolesnici su zatim dvostruko slijepom metodom bili randomizirani za primanje fiksnih doza od 3 ili 6 mg kariprazina ( $n = 51$ ) ili placebo ( $n = 51$ ) tijekom najviše 72 tjedna. Primarni ishod ispitivanja bilo je vrijeme do relapsa. Relaps simptoma shizofrenije je do kraja ispitivanja doživjelo 49,0% bolesnika koji su primali placebo naspram 21,6% bolesnika liječenih kariprazinom. Stoga je vrijeme do relapsa (92 naspram 326 dana, prema 25. percentilu) bilo značajno dulje u skupini liječenoj kariprazinom nego u skupini koja je primala placebo ( $p = 0,009$ ).

#### *Djelotvornost kod shizofrenije s predominantno negativnim simptomima*

U 26-tjednom multicentričnom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju ispitivala se djelotvornost kariprazina u liječenju predominantno negativnih simptoma shizofrenije. Kariprazin (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4,5 mg) u odnosu na risperidon (raspon doza: 3 – 6 mg; ciljna doza: 4 mg) u bolesnika s ustrajnim, predominantno negativnim simptomima shizofrenije ( $n = 461$ ). Osamdeset i šest posto (86%) bolesnika bilo je mlađe od 55 godina, a 54% njih bili su muškarci.

Ustrajni predominantno negativni simptomi bili su definirani kao simptomi koji traju tijekom najmanje 6 mjeseci s visokim stupnjem negativnih simptoma i niskim stupnjem pozitivnih simptoma [(PANSS rezultat za negativne simptome (engl. *factor score for negative symptoms*, FSNS)  $\geq 24$ , rezultat  $\geq 4$  za minimalno 2 od 3 PANSS stavke (N1: osjećajna zaravnjenost, N4: avolicija i N6: osiromaćenje govora) i PANSS rezultat za pozitivne simptome  $\leq 19$ ]. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa sekundarnim negativnim simptomima, kao što su umjereni do teški depresivni simptomi i klinički relevantni parkinsonizam (EPS).

Zabilježeno je statistički značajno poboljšanje i u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom s obzirom na promjenu PANSS rezultata za negativne simptome (primarni parametar za djelotvornost) od početka ispitivanja (PANSS-FSNS) ( $p < 0,001$ ). Međutim, počevši od 14. tjedna, zabilježena je statistički značajna razlika ( $p = 0,002$ ) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3). I u skupini liječenoj kariprazinom i u skupini liječenoj risperidonom uočeno je statistički značajno poboljšanje s obzirom na promjenu ukupnog rezultata za osobno i društveno funkciranje (engl. *Personal and Social Performance*, PSP) (sekundarni parametar za djelotvornost) od početka ispitivanja ( $p < 0,001$ ). Međutim, počevši od 10. tjedna uočena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u korist kariprazina naspram risperidona (Tablica 3).

Razlike u rezultatima na ocjenskim ljestvicama općeg kliničkog dojma težine ( $p = 0,005$ ) i poboljšanja ( $p < 0,001$ ) bolesti, kao i u stopama odgovora mjerjenih ljestvicom PANSS-FSNS (PANSS-FSNS  $\geq 30\%$  poboljšanja u 26. tjednu;  $p = 0,003$ ) išle su u prilog zaključcima temeljenim na primarnim i sekundarnim parametrima za djelotvornost.

**Tablica 3. Sažetak rezultata ispitivanja RGH-188-005**

Parametar djelotvornosti	LS srednja vrijednost za kariprazin	LS srednja vrijednost za risperidon	Procijenjena razlika između liječenja	95% CI	p-vrijednost
Početni PANSS-FSNS rezultat	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS rezultat u 26. tjednu	18,5	19,6	-	-	-
Promjena rezultata PANSS-FSNS od početka ispitivanja do 26. tjedna	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Ukupni rezultat na ljestvici PSP na početku ispitivanja	48,8	48,2	-	-	-
Ukupni rezultat na ljestvici	64,0	59,7	-	-	-

PSP u 26. tjednu					
Promjena ukupnog rezultata na ljestvici PSP od početka ispitivanja do 26. tjedna	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kariprazina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Kariprazin ima dva farmakološki aktivna metabolita sa sličnim aktivnostima, desmetilkariprazin (DCAR) i didesmetilkariprazin (DDCAR). Izloženost ukupnom kariprazinu (zbroj kariprazina + DCAR i DDCAR) približava se 50% izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže nakon ~1 tjedna svakodnevne primjene, dok se 90% stanja dinamičke ravnoteže postiže nakon 3 tjedna. Izloženost DDCAR-u u stanju dinamičke ravnoteže približno je dva do tri puta veća nego izloženost kariprazinu, dok izloženost DCAR-u iznosi približno 30% izloženosti kariprazinu.

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost kariprazina je nepoznata. Kariprazin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih doza, plazmatske koncentracije kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom dosežu vršne vrijednosti približno 3 – 8 sati nakon doze.

Primjena jednokratne doze kariprazina od 1,5 mg uz obrok s visokim udjelom masti (900 - 1000 kalorija) nije značajno utjecala na  $C_{max}$  ni AUC kariprazina (AUC<sub>0-∞</sub> se povećao za 12%, dok se  $C_{max}$  smanjio za < 5% kod primjene s hranom u odnosu na primjenu natašte). Učinak hrane na izloženost metabolitima DCAR i DDCAR također je bio minimalan.

Kariprazin se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, prividan volumen raspodjele (V/F) iznosio je 916 l za kariprazin, 475 l za DCAR i 1568 l za DDCAR, što ukazuje na opsežnu distribuciju kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti u velikoj se mjeri vežu (96 – 97% za CAR, 94 – 97% za DCAR i 92 – 97% za DDCAR) za proteine u plazmi.

### Biotransformacija

Metabolizam kariprazina uključuje demetilaciju (DCAR i DDCAR), hidroksilaciju (hidroksikariprazin, HCAR) i kombinaciju demetilacije i hidroksilacije (hidroksidesmetilkariprazin, HDCAR i hidroksididesmetilkariprazin, HDDCAR). Metaboliti HCAR, HDCAR i HDDCAR zatim se biotransformiraju u odgovarajuće sulfatne i glukuronidne konjugate. Dodatan metabolit, desdiklorofenil-piperazin-kariprazinska (DDCPCAR) kiselina nastaje dealkilacijom nakon koje slijedi oksidacija kariprazina.

Kariprazin se metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DCAR i HCAR. DCAR se dalje metabolizira putem CYP3A4, i u manjoj mjeri putem CYP2D6, u DDCAR i HDCAR. DDCAR se dalje metabolizira u HDDCAR putem CYP3A4.

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu supstrati P-glikoproteina (P-gp), polipeptidnih prijenosnika organskih aniona 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ni proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što ukazuje na to da interakcija kariprazina s inhibitorima P-gp-a, prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3 te BCRP-a nije vjerojatna.

## Eliminacija

Eliminacija kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita uglavnom se odvija jetrenim metabolizmom. Nakon primjene kariprazina u dozi od 12,5 mg na dan u bolesnika sa shizofrenijom, 20,8% doze izlučilo se kroz mokraću kao kariprazin i njegovi metaboliti.

1,2% doze kariprazina izlučuje se u neizmijenjenu obliku kroz mokraću, dok se 3,7% doze izlučuje kroz feces.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka (1 – 3 dana za kariprazin i DCAR te 13 – 19 dana za DDCAR) nije pretkazatelj vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže ni pada plazmatske koncentracije nakon prekida liječenja. Za liječenje bolesnika koji uzimaju kariprazin, efektivni poluvijek važniji je od terminalnog poluvijeka. Efektivni (funkcionalni) poluvijek iznosi ~ 2 dana za kariprazin i DCAR, 8 dana za DDCAR i ~ 1 tjedan za ukupni kariprazin. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina postupno će se smanjivati nakon trajnog ili privremenog prekida primjene. Plazmatska koncentracija ukupnog kariprazina smanjuje se za 50% nakon ~ 1 tjedna, dok se smanjenje koncentracije ukupnog kariprazina za više od 90% bilježi nakon ~ 3 tjedna.

## Linearnost

Nakon ponovljene primjene, izloženost kariprazinu i njegova dva glavna aktivna metabolita, desmetilkariprazinu (DCAR) i didesmetilkariprazinu (DDCAR) u plazmi, povećava se proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza od 1,5 do 6 mg.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko modeliranje na temelju podataka prikupljenih u bolesnika uključenih u klinički program ispitivanja kariprazina kod shizofrenije koji su imali različite razine bubrežne funkcije, uključujući normalnu funkciju bubrega (klirens kreatinina  $[CrCl] \geq 90 \text{ ml/min}$ ) te blago ( $CrCl: 60 - 89 \text{ ml/min}$ ) i umjereni ( $CrCl: 30 - 59 \text{ ml/min}$ ) oštećenje funkcije bubrega. Nije utvrđena značajna povezanost između plazmatskog klirensa kariprazina i klirensa kreatinina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim ( $CrCl < 30 \text{ ml/min}$ ) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Provedeno je dvodijelno ispitivanje (jedna doza kariprazina od 1 mg [dio A] i dnevna doza kariprazina od 0,5 mg tijekom 14 dana [dio B] u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B). U usporedbi sa zdravim ispitnicima, bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali su do približno 25% višu izloženost ( $C_{max}$  i AUC) kariprazinu i do približno 45% manju izloženost glavnim aktivnim metabolitima, desmetilkariprazinu i didesmetilkariprazinu, nakon primjene jedne doze kariprazina od 1 mg ili primjene kariprazina u dozi od 0,5 mg tijekom 14 dana.

Za koncentracije vezanih i nevezanih spojeva, ukupna izloženost (AUC i  $C_{max}$ ) aktivnim spojevima (CAR+DCAR+DDCAR) smanjena je za 21–22% u bolesnika s blagim, odnosno 13–15% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre naspram zdravih ispitnica, dok je ukupna izloženost nevezanim spojevima smanjena za 12–13% u bolesnika s blagim, odnosno povećana za 20–25% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nakon višetrukih doza kariprazina.

Kariprazin se nije ocjenjivao u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

### *Dob, spol i rasa*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima (AUC i  $C_{max}$  za zbroj kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita) na temelju dobi,

spola i rase. Analiza je uključivala 2844 bolesnika različitih rasa, uključujući 536 bolesnika u dobi između 50 i 65 godina. Od 2844 bolesnika, 933 bile su žene (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci prikupljeni su za bolesnike starije od 65 godina.

#### *Pušenje*

Budući da kariprazin nije supstrat za CYP1A2, ne očekuje se da će pušenje utjecati na farmakokinetiku kariprazina.

#### Potencijal kariprazina da djeluje na druge lijekove

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inducirali enzime CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 niti su inhibirali enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu inhibirali prijenosnike OATP1B1 i OATP1B3, BCRP, prijenosnik organskih kationa-2 (OCT2) te prijenosnike organskih aniona 1 i 3 (OAT1 i OAT3) *in vitro*. DCAR i DDCAR također nisu inhibirali P-gp, dok je kariprazin inhibirao P-gp u crijevima (vidjeti dio 4.5).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kariprazin je u pasa izazvao obostranu kataraktu i sekundarne promjene na mrežnici (odvajanje mrežnice i cističnu degeneraciju). Razina izloženosti (AUC ukupnog kariprazina) pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) za očnu toksičnost je 4,2 puta veća od kliničke AUC izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. U 2-godišnjem je ispitivanju pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena povećana incidencija degeneracije/atrofije mrežnice u albino štakora.

Pri klinički značajnim razinama izloženosti opažena je fosfolipidoza u plućima štakora, pasa i miševa (praćena upalom ili bez nje) te u kori nadbubrežne žlijezde pasa. Primijećena je upala u plućima pasa pri doziranju tijekom 1 godine uz NOAEL pri AUC izloženosti koja je bila 2,7 (mužjaci) odnosno 1,7 (ženke) puta viša od kliničke izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude. Nije primijećena upala na kraju 2-mjesečnog razdoblja s intervalima bez primjene lijeka pri 4,2 puta višoj razini izloženosti od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude; međutim, pri većim je dozama upala i dalje bila prisutna.

Primijećena je hipertrofija kore nadbubrežne žlijezde u štakora (samo kod ženki) pri razini izloženosti koja je bila 4,1 puta veća od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, dok je u miševa isto zabilježeno pri klinički značajnim plazmatskim koncentracijama ukupnog kariprazina. U pasa su primijećene reverzibilna hipertrofija/hiperplazija i vakuolizacija/vezikulacija kore nadbubrežne žlijezde uz 4,2 puta viši NOAEL od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

U ženki štakora su pri klinički značajnim razinama izloženosti na temelju površine tijela izražene u mg/m<sup>2</sup> primijećeni niži indeksi plodnosti i začeća. Nisu zabilježeni učinci na plodnost mužjaka pri izloženosti do 4,3 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kariprazin primijenjen štakorima tijekom razdoblja organogeneze uzrokovao je malformacije, smanjeno preživljjenje mладунčadi i zastoje u razvoju pri razinama izloženosti lijeku koje su bile manje od onih koje se postižu u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 6 mg/dan. Kariprazin je u kunića uzrokovao toksičnost za majku, ali ne i fetalnu toksičnost pri izloženosti 5,8 puta većoj od kliničke izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kada se primjenjivao skotnim ženkama štakora tijekom organogeneze, skotnosti i laktacije, kariprazin je pri klinički značajnim razinama izloženosti smanjio postnatalno preživljjenje, tjelesnu težinu pri okotu i prirast tjelesne težine u razdoblju nakon sisanja kod prve generacije mладунčadi. Osim toga, zabilježene su bljedoča i hladnoča tijela te zastoj u razvoju mладунčadi (nerazvijenost/nedovoljna razvijenost bubrežnih papila i smanjen odgovor na slušni podražaj u mužjaka) bez toksičnosti za majku. Nije bilo učinka na reproduktivne sposobnosti prve generacije mладунčadi; međutim, druga

generacija mладунчади također je imala slične kliničke znakove i manju tjelesnu težinu.

Kariprazin i njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule

prethodno geliran škrob (kukuruzni)  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule (kapsula od 1,5 mg)

titanijev dioksid (E 171)  
želatina

#### Ovojnica kapsule (kapsula od 3 mg)

Allura red AC (E 129)  
Brilliant blue FCF (E 133)  
titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
želatina

#### Ovojnica kapsule (kapsula od 4,5 mg)

Allura red AC (E 129)  
Brilliant blue FCF (E 133)  
titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
želatina

#### Ovojnica kapsule (kapsula od 6 mg)

Brilliant blue FCF (E 133)  
Allura red AC (E 129)  
titanijev dioksid (E 171)  
želatina

#### Tinta za označavanje (crna: kapsule od 1,5 mg, 3 mg i 6 mg)

šelak  
željezov oksid, crni (E 172)  
propilenglikol  
kalijev hidroksid

#### Tinta za označavanje (bijela: kapsule od 4,5 mg)

šelak  
titanijev dioksid (E 171)  
propilenglikol  
simetikon

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Proziran, tvrd PVC/PE/PVDC blister toplinski zavaren za podlogu od tvrde aluminijске folije,  
zapakiran u kartonsku kutiju.

### Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

### Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg tvrde kapsule

Kutija sadrži 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1209/001-042

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

MAĐARSKA

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjenica rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjenica rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****kartonska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula  
14 tvrdih kapsula  
21 tvrda kapsula  
28 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula  
49 tvrdih kapsula  
56 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
84 tvrde kapsule  
90 tvrdih kapsula  
98 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ĆUVANJA**

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 1,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**folija blistera**

**1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 1,5 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****kartonska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 3 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula  
14 tvrdih kapsula  
21 tvrda kapsula  
28 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula  
49 tvrdih kapsula  
56 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
84 tvrde kapsule  
90 tvrdih kapsula  
98 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 3 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**folija blistera**

**1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 3 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****kartonska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula  
21 tvrda kapsula  
28 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula  
49 tvrdih kapsula  
56 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
84 tvrde kapsule  
90 tvrdih kapsula  
98 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 4,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**folija blistera**

**1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 4,5 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****kartonska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 6 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži i boju Allura red AC (E 129). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

7 tvrdih kapsula  
21 tvrda kapsula  
28 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula  
49 tvrdih kapsula  
56 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
84 tvrde kapsule  
90 tvrdih kapsula  
98 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Umetnuti QR kod

[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

reagila 6 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**folija blistera**

**1. NAZIV LIJEKA**

Reagila 6 mg tvrde kapsule  
kariprazin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gedeon Richter Plc.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Reagila 1,5 mg tvrde kapsule**  
**Reagila 3 mg tvrde kapsule**  
**Reagila 4,5 mg tvrde kapsule**  
**Reagila 6 mg tvrde kapsule**  
kariprazin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Reagila i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila
3. Kako uzimati lijek Reagila
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Reagila
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Reagila i za što se koristi**

Reagila sadrži djelatnu tvar kariprazin i pripada skupini lijekova koji se nazivaju antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih sa shizofrenijom.

Shizofrenija je bolest koju karakteriziraju simptomi kao što su da bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema (halucinacija), sumnjičavost, pogrešno vjerovanje, nepovezan govor i ponašanje te emocionalna tupost. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu, napetost ili nedostatak sposobnosti za započinjanje i održavanje planiranih aktivnosti, nespremnost da govore te nedostatak emocionalnog odgovora na situaciju koja uobičajeno izaziva emocije kod drugih.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Reagila**

#### **Nemojte uzimati lijek Reagila**

- ako ste alergični na kariprazin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate lijekove koji se koriste za liječenje:
  - hepatitis C (lijekovi koji sadrže boceprevir i telaprevir)
  - bakterijskih infekcija (lijekovi koji sadrže klaritromicin, telitromicin, eritromicin i nafcillin)
  - tuberkuloze (lijekovi koji sadrže rifampicin)
  - HIV infekcije (lijekovi koji sadrže kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz i etravirin)
  - gljivičnih infekcija (lijekovi koji sadrže itrakonazol, posakonazol, vorikonazol i flukonazol)
  - Cushingova sindroma – kada tijelo proizvodi višak kortizola (lijekovi koji sadrže ketokonazol)
  - depresije (biljna terapija koja sadrži gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i lijekovi koji sadrže nefazodon)
  - epilepsije i napadaju (lijekovi koji sadrže karbamazepin, fenobarbital i fenitoin)

- bolesti srca (lijekovi koji sadrže diltiazem i verapamil)
- pospanosti (lijekovi koji sadrže modafinil)
- visokog krvnog tlaka u plućima (lijekovi koji sadrže bosentan).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Odmah obavijestite svog liječnika:

- ako razmišljate o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počiniti samoubojstvo. Samoubilačke misli i ponašanja češća su na početku liječenja.
- ako ste iskusili vrućicu u kombinaciji sa znojenjem, ubrzanim disanjem, ukočenošću mišića i omamljenošću ili pospanošću (mogu biti znakovi neuroleptičkog malignog sindroma).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Reagila ili tijekom liječenja:

- ako ste ikada osjećali ili ste počeli osjećati nemir i nesposobnost da mirno sjedite. Ovi simptomi se mogu javiti rano tijekom liječenja lijekom Reagila. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako ste ikada imali ili počinjete imati neuobičajene, nevoljne pokrete, najčešće jezika ili lica. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako imate poremećaj vida. Vaš liječnik će Vas posavjetovati da posjetite specijalista za oči (oftalmologa).
- ako imate nepravilne srčane otkucaje ili je netko drugi u Vašoj obitelji imao nepravilne srčane otkucaje (uključujući takozvano produljenje QT intervala uočeno na EKG-u) i recite svom liječniku ako uzimate druge lijekove budući da oni mogu uzrokovati ili pogoršati ove promjene na EKG-u.
- ako imate visok ili nizak krvni tlak ili bolest srca i krvnih žila. Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati krvni tlak.
- ako imate omaglicu pri ustajanju uslijed pada krvnog tlaka, što može izazvati nesvjesticu
- ako ste imali krvne ugruške ili ako ih je imao netko drugi u Vašoj obitelji, jer se lijekovi za shizofreniju povezuju s nastankom krvnih ugrušaka.
- ako ste pretrpjeli moždani udar, osobito ako ste starija osoba ili znate da imate druge čimbenike rizika za nastanak moždanog udara. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve znakove moždanog udara.
- ako patite od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), osobito ako ste stariji.
- ako imate Parkinsonovu bolest.
- ako imate šećernu bolest ili čimbenike rizika za šećernu bolest (npr. pretilost ili ako netko drugi u Vašoj obitelji ima šećernu bolest). Vaš će Vam liječnik morati redovito provjeravati razinu šećera u krvi budući da je lijek Reagila može povećati. Znakovi povišene razine šećera u krvi jesu pretjerana žeđ,obilno mokrenje, pojačani tek i osjećaj slabosti.
- ako imate napadaje ili epilepsiju u povijesti bolesti.

### Povećanje tjelesne težine

Lijek Reagila može uzrokovati značajno povećanje tjelesne težine koje može ugroziti Vaše zdravlje. Stoga će Vaš liječnik redovito kontrolirati Vašu tjelesnu težinu.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o primjeni u tih bolesnika.

### **Drugi lijekovi i Reagila**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ne smijete uzimati određene lijekove zajedno s lijekom Reagila (pogledajte dio „Nemojte uzimati lijek Reagila“).

Ako uzimate lijek Reagila zajedno s nekim drugim lijekovima, možda će biti potrebna prilagodba doze lijeka Reagila ili tih drugih lijekova. Radi se o lijekovima koji se primjenjuju za liječenje bolesti srca, a sadrže digoksin, lijekovima koji razrjeđuju krv, a sadrže dabigatran ili lijekovima koji utječu na Vaše mentalne funkcije.

## **Reagila s hranom, pićem i alkoholom**

Tijekom liječenja lijekom Reagila ne smijete piti sok od grejpa.

Tijekom liječenja lijekom Reagila treba izbjegavati alkohol.

## **Trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Reagila. Čak i nakon prekida liječenja, neophodno je koristiti kontracepciju najmanje još 10 tjedana nakon posljednje doze lijeka Reagila. Razlog za to je što će se lijek zadržati u Vašem tijelu još neko vrijeme nakon što ste uzeli zadnju dozu.

### Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, osim ako Vaš liječnik ne kaže da to učinite.

Ako Vaš liječnik odluči da morate uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće, pažljivo će pratiti Vaše dijete nakon rođenja. Naime, u novorođenčadi majki koje su ovaj lijek uzimale u zadnjem tromjesečju trudnoće (zadnja tri mjeseca) mogu se javiti sljedeći simptomi:

- drhtanje, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, agitacija, poteškoće s disanjem i poteškoće s hranjenjem.

Ako se kod Vašeg djeteta razvije bilo koji od tih simptoma, obratite se svom liječniku.

### Dojenje

Nemojte dojiti ako uzimate lijek Reagila jer se rizik za bebu ne može isključiti. Obratite se svom liječniku za savjet.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Postoji manji ili umjeren rizik da bi lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omamlijenost, omaglica i tegobe s vidom (pogledajte dio 4.). Nemojte voziti ni koristiti bilo kakve alate ili strojeve dok se ne uvjerite da lijek ne utječe na Vas na negativan način.

## **Reagila 3 mg, 4,5 mg i 6 mg tvrde kapsule sadrže boju Allura red AC (E 129).**

Allura red AC je sredstvo za bojenje koje može izazvati alergijske reakcije.

## **3. Kako uzimati lijek Reagila**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 1,5 mg kroz usta jedanput na dan. Nakon toga, Vaš liječnik može polako prilagođavati dozu u koracima od 1,5 mg, ovisno o tome kako liječenje djeluje na Vas.

Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 6 mg jedanput na dan.

Uzmite lijek Reagila u isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje.

Ako ste prije početka liječenja lijekom Reagila uzimali neki drugi lijek za liječenje shizofrenije, Vaš liječnik će odlučiti hoće li se njegova primjena prekinuti postupno ili trenutačno te utvrditi kako prilagoditi dozu lijeka Reagila. Liječnik će Vas također uputiti kako djelovati ako prelazite s lijeka Reagila na drugi lijek.

### Bolesnici koji imaju probleme s bubrezima ili jetrom

Ako imate ozbiljne probleme s bubrezima ili jetrom, lijek Reagila možda nije prikladan za Vas. Razgovarajte sa svojim liječnikom.

### Stariji bolesnici

Vaš liječnik će pažljivo odabrat odgovarajuću dozu u skladu s Vašim potrebama. Stariji bolesnici s demencijom (gubitak pamćenja) ne smiju koristiti lijek Reagila.

### **Ako uzmete više lijeka Reagila nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka Reagila nego što Vam je preporučio liječnik ili ako je na primjer dijete slučajno uzelo lijek, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje lijeka sa sobom. Mogu se javiti omaglica uslijed pada krvnog tlaka ili nepravilni otkucaji srca, pospanost, umor ili neuobičajeni pokreti tijela te poteškoće sa stajanjem ili hodanjem.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Reagila**

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako ste propustili uzeti dvije ili više doza, obratite se svom liječniku.

### **Ako prestanete uzimati lijek Reagila**

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, njegovo će djelovanje prestati. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati ili prestati uzimati svoju dnevnu dozu lijeka Reagila, osim ako Vam liječnik kaže da to učinite, jer se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah** obavijestite svog liječnika ako imate:

- jaku alergijsku reakciju koja se očituje kao vrućica, oticanje usta, lica, usana ili jezika, nedostatak zraka, svrbež, kožni osip i ponekad pad krvnog tlaka. (*Rijetka nuspojava*)
- kombinaciju vrućice, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti. To mogu biti znakovi takozvanog neuroleptičkog malignog sindroma. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- neobjasnive bolove u mišićima, grčeve mišića ili slabost mišića. To mogu biti znakovi oštećenja mišića koje može uzrokovati vrlo ozbiljne probleme s bubrezima (*Rijetka nuspojava*)
- simptome povezane s krvnim ugrušcima u venama, osobito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća, uzrokujući bol u prsnom košu i poteškoće s disanjem. (*Nuspojava nepoznate učestalosti*)
- misli o samoozljedivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počiniti samoubojstvo, ili ste pokušali samoubojstvo. (*Manje česta nuspojava*)

### Druge nuspojave

*Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*

- osjećaj nemira i nemogućnost mirnog sjedenja
- parkinsonizam – zdravstveno stanje praćeno mnoštvom različitih simptoma, koji uključuju smanjene ili usporene pokrete, usporene misli, iznenadno trzanje kod svijanja udova (zupčasta ukočenost), sitni koraci uz povlačenje nogu pri hodu, drhtanje, neznatna izražajnost lica ili bezizražajno lice, ukočenost mišića, slinjenje

*Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)*

- tjeskoba
- pospanost, poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, noćne more, mjesečarenje
- omaglica
- nevoljni pokreti uvijanja i neobično držanje
- prekomjerno škrugutanje zubima ili stiskanje čeljusti, slinjenje, ustrajno treptanje kao odgovor na

lupkanje čela (abnormalan refleks), poteškoće s kretanjem, poremećaj pokreta jezika (ovi simptomi nazivaju se ekstrapiramidni simptomi)

- zamagljen vid
- visok krvni tlak
- brzi, nepravilni otkucaji srca
- smanjen ili povećan tek
- mučnina, povraćanje, zatvor
- povećanje tjelesne težine
- umor
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
  - povišena razina jetrenih enzima
  - povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi
  - neuobičajene količine lipida (npr. kolesterola i/ili masti) u krvi

*Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)*

- depresija
- iznenadna i teška smetenost
- osjećaj vrtnje
- neugodan, neuobičajen osjet dodira
- omamlijenost, nedostatak energije ili nedostatak interesa za aktivnosti
- nevoljni pokreti najčešće jezika ili lica. Ovo se može pojaviti nakon kratkotrajne ili dugotrajne primjene.
- smanjena ili povećana spolna želja, poteškoće s erekcijom
- nadraženost oka, visok tlak u oku, oslabljen vid
- problemi pri prebacivanju fokusa s gledanja na daljinu na gledanje na blizinu
- nizak krvni tlak
- odstupanja u nalazima EKG-a, abnormalno provođenje električnih impulsa u srcu
- spori, nepravilni otkucaji srca
- štucavica
- žgaravica
- žeđ
- bol pri mokrenju
- neuobičajeno česta i obilna mokrenja
- svrbež, osip
- šećerna bolest
- sljedeće može biti viđeno u rezultatima laboratorijskih pretraga:
  - odstupanja vrijednosti natrija u krvi
  - povišena razina glukoze u krvi (šećera u krvi), povišena razina žučnog pigmenta (bilirubina) u krvi
  - anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica)
  - povećan broj jedne vrste bijelih krvnih stanica
  - snižena razina hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi

*Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)*

- napadaj
- gubitak pamćenja, gubitak sposobnosti govora
- nelagoda u oku pri jakoj svjetlosti
- zamućenje očne leće koje dovodi do slabljenja vida (katarakta)
- poteškoće s gutanjem
- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica, što Vas može učiniti osjetljivijim na infekcije
- smanjena aktivnost štitnjače

*Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)*

- upala jetre (bol u gornjem desnom dijelu trbuha, žuta boja očiju i kože, slabost, vrućica)

## **Prijavljanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Reagila**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blister čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Reagila sadrži**

- Djetalna tvar je kariprazin.  
Reagila 1,5 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.  
Reagila 3 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.  
Reagila 4,5 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.  
Reagila 6 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazinklorida.
- Drugi sastojci su:  
Reagila 1,5 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, titanijev dioksid (E 171), želatina, crna tinta (šelak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid).
- Reagila 3 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja *allura red AC* (E 129), boja *brilliant blue FCF* (E 133), titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), želatina, crna tinta (šelak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid) (pogledajte i dio 2).
- Reagila 4,5 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja *allura red AC* (E 129), boja *brilliant blue FCF* (E 133), titanijev dioksid (E 171), žuti željezov oksid (E 172), želatina, bijela tinta (šelak, titanijev dioksid (E 171), propilenglikol, simetikon).
- Reagila 6 mg tvrde kapsule: prethodno geliran škrob (kukuruzni), magnezijev stearat, boja *brilliant blue FCF* (E 133), boja *allura red AC* (E 129), titanijev dioksid (E 171), želatina, crna tinta (šelak, crni željezov oksid (E 172), propilenglikol, kalijev hidroksid).

### **Kako Reagila izgleda i sadržaj pakiranja**

- Reagila 1,5 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom bijelom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 1.5“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.
- Reagila 3 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s

neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 3“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.

- Reagila 4,5 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (približne duljine 14,3 mm) s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim zelenim tijelom te oznakom „GR 4.5“ otisnutom bijelom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.
- Reagila 6 mg tvrde kapsule: Tvrda želatinska kapsula veličine „3“ (približne duljine 15,9 mm) s neprozirnom ljubičastom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom te oznakom „GR 6“ otisnutom crnom tintom na tijelu kapsule. Kapsule sadrže bijeli do žućkasto-bijeli prašak.

Kapsule su pakirane u prozirni tvrdi PVC/PE/PVDC blister toplinski zavaren za podlogu od tvrde aluminijske folije. Blisteri su zapakirani u kartonsku kutiju.

Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**  
Recordati BV  
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

**България**  
ТП „Гедеон Рихтер АД“  
Tel.: + 359 2 8129063

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

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

**Deutschland**  
Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

**Eesti**  
Richter Gedeon Eesti filial  
Tel: +372 608 5301

**Ελλάδα**

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Recordati BV  
Tél/Tel: + 32 2 461 01 36 (België/Belgien)

**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 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

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

**Latvija**  
Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 676 353 0 262

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

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

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

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

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

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

**Sverige**  
Recordati AB  
Tel: +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Recordati Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: + 44 1491 576336

### Ova uputa je zadnji puta revidirana u

#### Ostali izvori informacija

Detaljne i ažurirane informacije o ovom lijeku dostupne su skeniranjem QR koda navedenog u nastavku i na vanjskom pakiranju uz pomoć pametnog telefona.  
Iste su informacije dostupne i na sljedećoj internetskoj adresi: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

„Umetnuti QR kod“ + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.