

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės
Reagila 3 mg kietosios kapsulės
Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės
Reagila 6 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Reagila 3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,0003 mg alura raudonojo AC (E 129).

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,0008 mg alura raudonojo AC (E 129).

Reagila 6 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,0096 mg alura raudonojo AC (E 129).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės

4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis ir korpusas yra balti, nepermatomi, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 1.5“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 3 mg kietosios kapsulės

4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis yra žalias, nepermatomas, o korpusas yra baltas, nepermatomas, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 3“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės

4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis ir korpusas yra žali, nepermatomi, korpuse baltu rašalu atspausdinta „GR 4.5“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 6 mg kietosios kapsulės

3 dydžio (maždaug 15,9 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis yra purpurinis, nepermatomas, o korpusas yra baltas, nepermatomas, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 6“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reagila skirtas šizofrenija sergančių suaugusiųjų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg vieną kartą per parą. Po to, jei reikia, dozę galima pamažu didinti po 1,5 mg iki didžiausios 6 mg paros dozės. Gydantis gydytojas, atsižvelgęs į klinikinę būklę, turi parinkti mažiausią veiksmingą palaikomąją dozę. Dėl kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų ilgo pusinės eliminacijos periodo, dozės pokyčiai galutinai neatsispindės plazmoje keletą savaičių. Pradėjus gydymą kariprazinu ir kiekvieną kartą pakeitus dozę, keletą savaičių reikia stebėti, koks paciento organizmo atsakas į gydymą ir ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.2 skyrių).

Kitų antipsichozinių vaistinių preparatų pakeitimas kariprazinu

Gydymą kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais keičiant kariprazinu, būtina apgalvoti laipsnišką kryžminį dozių titravimą, o pradedant gydymą kariprazinu, ankstesnį gydymą reikia nutraukti palaipsniui.

Kariprazino pakeitimas kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais

Norint karipraziną pakeisti kitu antipsichoziniu preparatu, laipsniško kryžminio dozių titravimo nereikia, nutraukus kariprazino vartojimą, gydymą kitu antipsichoziniu vaistiniu preparatu reikia pradėti skiriant mažiausią jo dozę. Reikia atsižvelgti į tai, kad kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija plazmoje sumažės 50 proc. maždaug per savaitę (žr. 5.2 skyrių).

Praleista dozė

Jei pacientas praleidžia dozę, jis turi ją išgerti kaip galima greičiau. Tačiau, jei jau artėja laikas gerti kitą dozę, užmirštąją dozę reikia praleisti ir vaistinio preparato vartoti įprasta tvarka. Nerekomenduojama vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingosios populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir < 89 ml/min.), dozės keisti nereikia. Kariprazino saugumas ir veiksmingumas

pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.), neištirti. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kariprazino vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (5-9 balai pagal *Child-Pugh* skalę), dozės keisti nereikia. Kariprazino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (10-15 balai pagal *Child-Pugh* skalę), neištirti. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kariprazino vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Turimi 65 metų amžiaus ir vyresnių pacientų gydymo kariprazinu duomenys nepakankami, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas į gydymą skiriasi nuo jaunesnių pacientų (žr. 5.2 skyrių). Senyviems pacientams dozę reikia parinkti daug atsargiau.

Vaikų populiacija

Kariprazino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Reagila skirtas vartoti per burną, vieną kartą per parą tuo pačiu metu, valgant arba nevalgus.

Reagila burnoje disperguojamos tabletės gali būti vartojamos vietoje Reagila kietųjų kapsulių tiems pacientams, kuriems sunku nuryti kietąsias kapsules, arba tiems, kuriems priimtinesnės burnoje disperguojamos tabletės.

Vartojant kariprazino, reikia vengti alkoholio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nevartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Nevartoti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys

Polinkis į savižudybę (mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti ir įvykdyta savižudybė) yra būdingas psichozėms, ir paprastai pasireiškia netrukus po to, kai gydymas antipsichoziniais vaistiniais preparatais pradedamas arba pakeičiamas. Didelės rizikos pacientus, gydomus antipsichoziniais vaistiniais preparatais, būtina atidžiai stebėti.

Akatizija, nenustygimas

Akatizija ir nenustygimas yra dažnos antipsichozinių vaistinių preparatų sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Akatizija yra judesių sutrikimas, kuriam būdingas vidinis nenustygimo pojūtis, nenugalimas poreikis nuolat judėti, taip pat lingavimas stovint ar sėdint, kojų kilnojimas lyg žingsniuojant vietoje, kojų sukryžavimas ir atkryžavimas sėdint. Polinkį akatizijai turintiems pacientams ir tiems, kuriems jau yra akatizijos simptomų, kariprazino reikia skirti atsargiai, nes jis gali sukelti akatiziją ir nenustygimą. Pradėjus gydymą, akatizija atsiranda greitai. Todėl gydymo pradžioje labai svarbu atidžiai stebėti pacientą. Profilaktinė priemonė yra lėtas dozės didinimas, gydymo priemonės yra lėtas kariprazino dozės mažinimas ar vaistinių preparatų nuo parkinsonizmo skyrimas. Dozę galima keisti atsižvelgiant į individualų organizmo atsaką ir toleravimą (žr. 4.8 skyrių).

Vėlyvoji diskinezija

Vėlyvoji diskinezija yra sindromas, pasireiškiantis galimai negrįžtamais, ritmiškais, nevalingais dažniausiai liežuvio ir (arba) veido judesiais, kurie gali atsirasti pacientams, gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais. Jei kariprazinu gydomam pacientui atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių ar simptomų, svarstytinas gydymo nutraukimas.

Parkinsono liga

Parkinsono liga sergantiems pacientams paskirti antipsichoziniai vaistiniai preparatai gali pasunkinti šios ligos eigą ir sustiprinti Parkinsono ligos simptomus. Todėl kariprazino skiriant Parkinsono liga sergantiems pacientams būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Akių simptomai ar katarakta

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad šunims skiriant kariprazino atsiranda lęšiuko drumstis (katarakta) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius). Priežastinis ryšys tarp kariprazino vartojimo ir atliktų tyrimų su žmonėmis metu pastebėtų lęšiuko pokyčių (kataraktos) nenustatytas. Vis tik pacientams, kuriems atsirastų simptomų, galimai susijusių su katarakta, rekomenduotina oftalmologo apžiūra ir pakartotinai svarstyti, ar tęsti gydymą.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS yra simptomų kompleksas, kuris gali lemti mirtį, ir buvo nustatyta, kad jo pasireiškimas yra susijęs su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu. Klinikinė PNS raiška yra hiperpireksija, raumenų rigidiškumas, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas serume, psichikos pokytis ir autonominės nervų sistemos nestabilumas (nereguliarus pulsas ar kraujospūdis, tachikardija, prakaitavimas ir širdies ritmo sutrikimas). Be to, gali pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų nepakankamumas. Atsiradus simptomų ir požymių, rodančių PNS, ar dėl neaiškių priežasčių labai padidėjus kūno temperatūrai be papildomos klinikinės PNS raiškos, kariprazino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Traukuliai ir priepuoliai

Atsargiai kariprazinu reikia gydyti pacientus, kuriems buvo traukulių priepuolių arba yra veiksmų, galinčių mažinti traukulių pasireiškimo slenkstį.

Senyviems pacientams, sergantiems demencija

Kariprazino poveikis senyviems demencija sergantiems pacientams netirtas ir jo nerekomenduojama skirti senyviems demencija sergantiems pacientams dėl padidėjusios bendrosios mirštamumo rizikos.

Cerebrovaskulinių sutrikimų (CVS) rizika

Atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami kai kurių atipinių antipsichozinių vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai parodė maždaug 3 kartus didesnę CVS nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką demencija sergantiems pacientams. Šio rizikos padidėjimo mechanizmas nežinomas. Su kitais vaistiniais preparatais nuo psichozės susijusio pavojaus ir pavojaus kitoms pacientų populiacijoms padidėjimo galimybės atmesti negalima. Jei pacientams yra insulto rizikos veiksmų, kariprazino skiriama atsargiai.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Kraujospūdzio pokyčiai

Kariprazino vartojimas gali sukelti ortostatinę hipotenziją, o taip pat hipertenziją (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga, predisponuojančia kraujospūdzio pokyčius, kariprazino reikia skirti atsargiai. Būtina stebėti kraujospūdį.

Elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai

Pacientams, gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais, gali pailgėti QT intervalas. Klinikinio tyrimo, kurio metu buvo vertinamas QT pailgėjimas, duomenys parodė, jog kariprazinas, palyginti su placebo poveikiu, QT intervalo nepailgina (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gauta tik keletas pranešimų apie nežymiai pailgėjusį QT intervalą vartojant kariprazino (žr. 4.8 skyrių). Todėl kariprazino reikia vartoti atsargiai tiems pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, ir tiems, kurių šeimos anamnezėje yra QT pailgėjimo atvejų, bei tiems, kurie yra gydomi vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti QT intervalo pailgėjimą (žr. 5.1 skyrių).

Venų tromboembolija (VTE)

Užfiksuota VTE atvejų vartojant vaistinių preparatų nuo psichozės. Šių vaistinių preparatų vartojantys pacientai dažnai turi įgytų VTE rizikos veiksnių, todėl prieš skiriant kariprazino, reikia nustatyti visus galimus VTE rizikos veiksnius, o juo gydant – imtis profilaktikos priemonių.

Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, o taip pat esant cukrinio diabeto rizikos veiksnių (pvz., nutukimui, cukriniam diabetui šeimos anamnezėje), pradedant gydymą atipiniais antipsichoziniais vaistiniais preparatais, būtina tirti gliukozės koncentraciją serume. Klinikiniuose kariprazino tyrimuose pasireiškė su gliukozės koncentracijos pokyčiais susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.1 skyrių).

Kūno svorio pokyčiai

Pastebėta, kad vartojant kariprazino reikšmingai didėja kūno svoris. Pacientai turi reguliariai kontroliuoti savo kūno svorį (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais

Kariprazino vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, gali didėti bendroji kariprazino ekspozicija. Rekomenduojama stebėti individualų atsaką ir toleranciją, ir prireikus, kariprazino dozę reikia (laikina) sumažinti, atsižvelgiant į ekspozicijos padidėjimą (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Reagila 3 mg, 4,5 mg ir 6 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra alura raudonojo AC (E 129), galinčio sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis kariprazinui

Kariprazinas ir pagrindiniai jo veiklieji metabolitai – desmetilkariprazinas (DKAR) ir didesmetilkariprazinas (DDKAR) – metabolizuojami daugiausia CYP3A4, mažesniu mastu – CYP2D6 izofermentų.

CYP3A4 inhibitoriai

Stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas, skiriamas kartu trumpą laiką (4 dienas), bendrąją kariprazino (kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų) ekspoziciją plazmoje padidina du kartus, vertinant tiek neprisijungusią, tiek neprisijungusią ir prisijungusią dalis.

Dėl ilgo kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų pusinės eliminacijos periodo, vartojant ilgiau, galima tikėtis tolesnio ekspozicijos plazmoje didėjimo. Todėl kariprazino kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, klaritromicinu, kobicistatu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, pozakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, vorikonazolu) vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pavartojus kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi eritromicinu (po 500 mg du kartus per parą), po 3 savaičių kariprazino bendroji koncentracija plazmoje vidutiniškai padidėjo 1,4 karto (nuo 1,03 iki 2,32 karto). Todėl vartojant kariprazino kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu), rekomenduojama stebėti organizmo individualų atsaką bei toleranciją ir, jei reikia, atsižvelgiant į galimą koncentracijos padidėjimą, dozė turi būti laikinai sumažinta. Kadangi kariprazino ir jo aktyvių metabolitų pusinės eliminacijos periodas yra ilgas, pradėjus ar nutraukus vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus vartojimą arba keičiant dozę, vaistinio preparato pokyčiai plazmoje galutinai neišryškės keletą savaičių. Pradėjus ar nutraukus gydymą sąveikaujančiu vaistiniu preparatu, taip pat kaskart pakeitus kariprazino dozę, keletą savaičių reikia stebėti organizmo atsaką į gydymą ir sekti, ar nepasireiškia nepageidaujamas poveikis.

Reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

CYP3A4 induktoriai

Kariprazino vartojant kartu su stipriais ar vidutiniais CYP3A4 induktoriais, gali reikšmingai sumažėti bendroji kariprazino ekspozicija, todėl kariprazino vartoti kartu su stipriais ar vidutiniais CYP3A4 induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu, jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais, bozentanu, efavirenzu, etravirinu, modafiniliu, nafcilinu) draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai

CYP2D6 izofermentas nedaug dalyvauja kariprazino metabolizme, pagrindinis vaidmuo tenka CYP3A4 izofermentui (žr. 5.2 skyrių). Taigi, CYP2D6 inhibitoriai neturėtų daryti kliniškai reikšmingos įtakos kariprazino metabolizmui.

Galimas kariprazino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P- glikoproteino (P-gp) substratai

Kariprazinas *in vitro* yra P-gp inhibitorius susidarius teorinei didžiausiai koncentracijai virškinimo trakte. Klinikinės tokio poveikio pasekmės veiksmingumui nėra galutinai aiškos, tačiau vartojant P-gp substratų, pasižyminčių siauru terapiniu indeksu, pvz., dabigatrano ir digoksino, gali prireikti papildomos stebėsenos ir dozės keitimo.

Hormoniniai kontraceptikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, 6 mg kariprazino paros dozę vartojant 28 dienas, nenustatyta kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai.

Farmakodinaminė sąveika

Atsižvelgiant į tai, kad pagrindinis kariprazino poveikis yra poveikis centrinei nervų sistemai, Reagila reikia atsargiai vartoti kartu su kitais centrinę nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ir alkoholiu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris ir kontracepcija

Reagila vartojančioms vaisingo amžiaus moterims būtina patarti vengti nėštumo. Vaisingo amžiaus pacientės gydymo metu ir mažiausiai 10 savaičių po paskutinės Reagila dozės pavartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie kariprazino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vystymosi anomalijas žiurkėms (žr. 5.3 skyrių).

Reagila nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nevartojančioms veiksmingos kontracepcijos. Pabaigus gydymą kariprazinu, kontraceptines priemones reikia naudoti dar mažiausiai 10 savaičių, nes veiklieji metabolitai iš organizmo pašalinami lėtai.

Naujagimiams, kurių motinos trečiojo nėštumo trimestro metu vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant karipraziną), gresia nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurie gali būti įvairaus sunkumo ir trukmės. Gauta pranešimų apie ažitaciją, raumenų hipertonią, hipotonią, tremorą, mieguistumą, kvėpavimo sutrikimą (distresą) ir žindymo sutrikimą. Šios komplikacijos buvo įvairaus sunkumo, kai kada simptomai praėjo savaime, tačiau kai kuriais atvejais naujagimiams buvo būtinas gydymas intensyvios terapijos skyriuje ir ilgesnė hospitalizacija. Taigi, naujagimiai turi būti atidžiai stebimi.

Žindymas

Nežinoma, ar kariprazino ir pagrindinių jo veikliųjų metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Laktacijos periodu žiurkių piene buvo aptikta kariprazino ir jo metabolitų (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams negalima atmesti. Vartojant kariprazino, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Kariprazino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė mažesnę patelių vaisingumą ir apvaisinimo indeksą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kariprazinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus reikia įspėti būti atsargiems vairuojant ir valdant pavojingus mechanizmus, kol jie nebus visiškai tikri, jog gydymas Reagila netrikdo šių gebėjimų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant 1,5-6 mg kariprazino dozes, dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV): akatizija (19 proc.) ir parkinsonizmas (17,5 proc.). Dauguma atvejų šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NRV, klinikinių tyrimų metu pasireiškusios šizofrenija sergantiems ir kariprazinu gydytiems pacientams, apibendrinus duomenis pateikiamos pagal organų sistemų klases ir tinkamiausius apibūdinimus (1 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases, o dažnis apibūdinamas taip (pirmiausia nurodant dažniausias): labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusios šizofrenija sergantiems pacientams

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)	Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės			Anemija Eozinofilija	Neutropenija	

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas
sistemos sutrikimai					
Imuninės sistemos sutrikimai				Padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai			Tirotropinio hormono aktyvumo sumažėjimas kraujyje	Hipotirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Padidėjęs kūno svoris Sumažėjęs apetitas Padidėjęs apetitas	Cukrinis diabetas Pakitusi natrio koncentracija kraujyje Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje		
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai ¹ Nerimas	Savižudiškas elgesys Kliedesys Depresija Susilpnėjęs libido Sustiprėjęs libido Erekcijos sutrikimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Akatizija ² Parkinsonizmas ³	Sedacija Svaigulys Distonija ⁴ Kiti ekstrapiramidiniai ir nenormalių judesių sutrikimai ⁵	Dizestezija Diskinezija ⁶ Vėlyvoji diskinezija Letargija	Traukuliai ar priepuoliai Amnezija Afazija	Piktybinis neurolepsinis sindromas
Akių sutrikimai		Neryškus matymas	Padidėjęs akispūdis Akomodacijos sutrikimas Sumažėjęs regos aštrumas Akių sudirginimas	Katarakta Fotofobija	
Ausų ir labirintų sutrikimai			Vertigo		
Širdies sutrikimai		Tachiaritmija	Širdies laidumo sutrikimai Bradiaritmija Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas		

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas
			Elektrokardio-gramos pakitusi T banga		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	Hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Žagsulys		
Virškinimo trakto sutrikimai		Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas	Gastroezofaginio reflukso liga	Disfagija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje		Toksinis hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežėjimas Bėrimas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Padidėjęs kreatinfosfo-kinazės aktyvumas kraujyje		Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Dizurija Dažnas šlapinimasis		
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu					Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiui (žr. 4.6 skyrių)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis	Troškulys		

¹Miego sutrikimai: nemiga, nenormalūs sapnai ar košmarai, cirkadinio miego ritmo sutrikimas, disomnija, hipersomnija, sunkumas užmigti, prabudimas naktį ir negalėjimas užmigti, košmarai, miego sutrikimas, somnambulizmas, ankstyvas prabudimas.

²Akatizija: akatizija, psichomotorinis hiperaktyvumas, nenustygimas.

³Parkinsonizmas: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, „dantračio“ fenomenas, ekstrapiramidinis sutrikimas, eisenos sutrikimas, hipokinezija, sąnarių sąstingis, tremoras, „kaukės“ veidas, raumenų rigidiškumas, skeleto ir raumenų sąstingis, sprando rigidiškumas, parkinsonizmas.

⁴Distonija: blefarospazmas, distonija, raumenų įtempimas, oromandibulinė distonija, kreivakaklystė, trizmas.

⁵Kiti ekstrapiramidiniai ir nenormalių judesių sutrikimai: pusiausvyros sutrikimas, bruksizmas, seilėtekis, dizartrija, eisenos sutrikimas, nenormalus tarpantakio refleksas, hiporefleksija, judesių sutrikimas, neramių kojų sindromas, seilių hipersekrecija, liežuvio judesių sutrikimas.

⁶Diskinezija: choreoatetozė, diskinezija, grimasų darymas, okulogirinė krizė, liežuvio išsikišimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Lęšiuko drumstis ar katarakta

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant kariprazino, atsiranda katarakta (žr. 5.3 skyrių). Todėl katarakta sergantys pacientai nebuvo įtraukti atliekant klinikinius tyrimus, o jų metu plyšinė lempa atidžiai stebėtas kataraktos formavimasis. Šizofrenijos gydymo kariprazinu klinikinių tyrimų programos metu gauta keletas pranešimų apie kataraktą, apibūdintą minimalia lęšiuko drumstimi be regos pažeidimo (13 pacientų iš 3 192; 0,4 %). Kai kuriems iš šių pacientų nustatyta ir kitų rizikos faktorių. Dažniausias nepageidaujamas poveikis akims buvo neryškus matymas (placebo grupėje: 1/683; 0,1 %, kariprazino grupėje: 22/2 048; 1,1 %).

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)

Trumpalaikių tyrimų metu EPS dažnis nustatytas 27 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 11,5 proc. – vartojusių placebo, 30,7 proc. – vartojusių risperidono ir 15,1 proc. – vartojusių aripiprazolo. Akatizija pasireiškė 13,6 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 5,1 proc. – vartojusių placebo, 9,3 proc. – vartojusių risperidono ir 9,9 proc. – vartojusių aripiprazolo. Parkinsonizmas pasireiškė 13,6 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 5,7 proc. – vartojusių placebo, 22,1 proc. – vartojusių risperidono ir 5,3 proc. – vartojusių aripiprazolo. Distonija pasireiškė 1,8 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 0,2 proc. – vartojusių placebo, 3,6 proc. – vartojusių risperidono ir 0,7 proc. – vartojusių aripiprazolo.

Placebu kontroliuojamoje ilgalaikio gydymo veiksmingumo tyrimo dalyje EPS pasireiškė 13,7 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 3,0 proc. – placebo grupėje. Akatizija pasireiškė 3,9 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 2,0 proc. – placebo grupėje. Parkinsonizmas pasireiškė 7,8 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 1,0 proc. – placebo grupėje.

Negatyvių simptomų tyrime EPS pasireiškė 14,3 proc. vartojusių kariprazino ir 11,7 proc. gydytųjų risperidonu. Akatizija pasireiškė 10,0 proc. vartojusių kariprazino ir 5,2 proc. gydytųjų risperidonu. Parkinsonizmas pasireiškė 5,2 proc. vartojusių kariprazino ir 7,4 proc. gydytųjų risperidonu. Dažniausiai EPS reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir buvo numalšinti įprastais EPS gydyti skiriamais vaistiniais preparatais. Tik retais atvejais dėl nepageidaujamo EPS pasireiškimo teko nutraukti gydymą.

Venų tromboembolija (VTE)

Pranešta apie VTE, įskaitant plaučių embolijos ir giliųjų venų trombozės, atvejus, susijusius su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu. Dažnis nežinomas.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

Kepenų transaminazių (alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST]) aktyvumo padidėjimas dažnai pasireiškia vartojant antipsichozinių vaistinių preparatų. Kariprazino klinikinių tyrimų metu ALT, AST aktyvumo padidėjimas kaip NRV nustatytas 2,2 proc. vartojusių kariprazino, 1,6 proc. gydytųjų risperidonu ir 0,4 proc. placebo grupėje. Kepenų pažeidimų nepasireiškė nei vienam kariprazinu gydytam pacientui.

Kūno svorio pokyčiai

Trumpalaikių tyrimų rezultatai rodo, kad vidutinis kūno svoris šiek tiek labiau padidėjo kariprazino vartojusių pacientų grupėje nei placebo grupėje: atitinkamai 1 kg ir 0,3 kg. Ilgalaikio gydymo veiksmingumo tyrimo metu nenustatyta kliniškai reikšmingo kūno svorio pokyčio nuo gydymo pradžios iki pabaigos (1,1 kg kariprazino ir 0,9 kg placebo grupėse). Atviros 20 savaičių trukmės gydymo kariprazinu tyrimo fazės metu 9,0 proc. pacientų nustatytas galimai kliniškai reikšmingas (apibrėžiamas kaip padidėjimas ≥ 7 proc.) kūno svorio prieaugis. Po šios atviros 20 savaičių trukmės gydymo kariprazinu tyrimo fazės dalis pacientų toliau vartojo kariprazino, o kitiems atsitiktine tvarka buvo paskirta placebo; šios dvigubai koduotos fazės metu nustatyta, jog galimai kliniškai reikšmingas kūno svorio prieaugis pasireiškė 9,8 proc. pacientų kariprazino vartojusių grupėje, lyginant su 7,1 proc. pacientų placebo grupėje. Negatyvių simptomų tyrime vidutinis kūno svorio pokytis

buvo -0,3 kg kariprazino grupėje ir +0,6 kg risperidono grupėje, o galimai kliniškai reikšmingas kūno svorio prieaugis pasireiškė 6 proc. pacientų kariprazino vartojusiųjų grupėje, lyginant su 7,4 proc. pacientų risperidono grupėje.

QT intervalo pailgėjimas

Atlikto klinikinio tyrimo, kuriame kariprazino įtaka QT intervalo pailgėjimui lyginta su placebo poveikiu, duomenimis, kariprazinas neilgina QT intervalo (žr. 5.1 skyrių). Kitų kariprazino klinikinių tyrimų metu nustatyti tik keli nereikšmingo QT pailgėjimo atvejai. Ilgalaikio tyrimo atvirojo periodo metu 3 pacientams (0,4 proc.) nustatytas QTcB intervalas > 500 ms, taip pat vienam pacientui – QTcF intervalas > 500 ms. 7 pacientams (1 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas ir 2 pacientams (0,3 proc.) – QTcF intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme. Ilgalaikio palaikomojo gydymo veiksmingumo tyrimo atvirosios fazės metu 12 kariprazinu gydytų pacientų (1,6 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas ir 4 pacientams (0,5 proc.) – QTcF intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme. Dvigubai koduoto tyrimo periodo duomenys rodo, kad 3 kariprazinu gydytiems pacientams (3,1 proc.) ir 2 placebo grupės pacientams (2 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Gautas pranešimas apie atsitiktinį ūmaus perdozavimo atvejį (48 mg per parą) vienam pacientui. Šiam pacientui pasireiškė ortostazė ir sedacija. Perdozavimo požymiai visiškai pranyko tą pačią dieną.

Perdozavimo gydymas

Perdozavus reikia taikyti palaikomąjį simptominių gydymą, atstatyti ir palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą bei užtikrinti reikiamą deguonies patekimą ir ventiliaciją. Reikia nedelsiant pradėti stebėti širdies ir kraujagyslių funkcijas bei nepertraukiamai registruoti elektrokardiogramą, kad būtų galima nustatyti aritmijas.

Jei pasireiškia sunkūs ekstrapiramidiniai simptomai, reikia skirti anticholinerginių vaistinių preparatų. Kadangi daug kariprazino prisijungia prie plazmos baltymų, nesitikima, jod perdozavimo gydymui hemodializė būtų naudinga. Paciento būklę iki pasveikimo reikia atidžiai prižiūrėti ir stebėti. Specifinio priešnuodžio kariprazinui nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, kiti antipsichoziniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N05AX15

Veikimo mechanizmas

Kariprazino veikimo mechanizmas nėra visiškai žinomas. Tačiau terapinis kariprazino veiksmingumas gali būti sąlygojamas kompleksinio poveikio: dalinio agonistinio poveikio dopamino D₃, D₂ (atitinkamai K_i reikšmės 0,085-0,3 nM, palyginti su 0,49-0,71 nM) receptoriams ir serotoninerginiams 5-HT_{1A} receptoriams (K_i reikšmės 1,4-2,6 nM) bei antagonistinio poveikio serotoninerginiams 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} ir histamininiams H₁ receptoriams (atitinkamai K_i reikšmės 0,58-1,1 nM, 18,8 nM ir 23,3 nM).

Kariprazino afinitetas serotoninerginiams 5-HT_{2C} ir adrenerginiais α₁ receptoriams yra mažas (atitinkamai K_i reikšmės 134 nM ir 155 nM). Kariprazinas nepasižymi pastebimu afinitetu cholinerginiams muskarininiams receptoriams (IC₅₀ > 1 000 nM). Du pagrindiniai veiklieji metabolitai – desmetilkariprazinas ir didesmetilkariprazinas – *in vitro* pasižymi panašiu afinitetu receptoriams ir funkcinio poveikiu, kaip ir pirminė veiklioji medžiaga.

Farmakodinaminis poveikis

Ikiklinikinių *in vivo* tyrimų duomenys parodė, kad kariprazinas, skiriamas farmakologiškai veiksmingomis dozėmis, prie D₃ receptorių jungiasi panašiu mastu, kaip ir prie D₂ receptorių. Šizofrenija sergantiems pacientams 15 dienų vartojant terapines kariprazino dozes, pastebėtas nuo dozės priklausomas kariprazino afinitetas smegenų dopamino D₃ ir D₂ receptoriams (jungimasis stipresnis tose srityse, kuriose D₃ receptorių yra daugiau).

Kariprazino daroma įtaka QT intervalui buvo tirta pacientams, sergantiems šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu. Buvo vertinami 129 pacientų 12 valandų laikotarpiu Holterio monitoriumi fiksuoti elektrokardiografiniai duomenys, jų bazinės reikšmės ir reikšmės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Skiriant supratertapines dozes (9 mg arba 18 mg paros dozes), nenustatyta jokio QT intervalo pailgėjimo. Šiame tyrime nei vienam kariprazinu gydytam pacientui QTc intervalas nepailgėjo ≥ 60 ms palyginti su pradine reikšme, ir nei vienam pacientui QTc intervalas nepailgėjo iki > 500 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Trumpalaikio gydymo veiksmingumas

Kariprazino veiksmingumas gydant ūminę šizofreniją sergančius pacientus tirtas trijuose daugiacentriuose, daugianacionaliniuose, atsitiktinių imčių, atliktuose dvigubai koduotu metodu, placebo kontroliuojamuose 6 savaičių trukmės tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 754 pacientai, kurių amžius buvo 18-60 metų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Pozityvių ir negatyvių sindromų skalės (PANSS, angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) bendrojo balo pokytis nuo pradinių reikšmių, o antrinė vertinamoji baigtis buvo Bendrojo klinikinio įspūdžio – sunkumo (BKI-S) (angl. *Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)*) vertinimo skalės rodiklių pokyčiai, vertinti nuo pradinio rodmens iki 6 gydymo savaitės visiems ūminę šizofreniją sergantiems pacientams. Daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos 1,5 mg, 3,0 mg ir 4,5 mg kariprazino bei 4,0 mg risperidono (skirto tyrimo jautrumui įvertinti) dozės, tyrimas parodė statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatus, palyginti su placebo, skiriant visas kariprazino dozes ir veikliojo palyginamojo preparato. Kitame daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos 3,0 mg ir 6,0 mg kariprazino bei 10 mg aripiprazolo (skirto tyrimo jautrumui įvertinti) dozės, tyrimas parodė statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatus, palyginti su placebo, skiriant abi kariprazino dozes ir veikliojo palyginamojo preparato. Trečiajame daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos ar kintamos 3,0-6,0 mg ir 6,0-9,0 mg kariprazino dozės, abiejų dozių grupėse nustatyti statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatai, palyginti su placebo.

Toliau 1 lentelėje pateikta pagrindinių vertinamųjų baigčių rodmenų vertinimo rezultatų santrauka. Antrinių vertinamųjų baigčių rodmenų (CGI) ir papildomų baigčių vertinimo rezultatai pagrindė pagrindinių vertinamųjų baigčių rezultatus.

2 lentelė. PANSS skalės bendrojo įverčio pokytis nuo pradinio rodmens iki 6 savaitės; šizofrenijos paūmėjimo tyrimai – ITT populiacija

	Pradinio rodmens vidurkis ± SN	MK vidurkio pokytis (SP)	Gydymo skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)	p reikšmė
PANSS bendrasis įvertis (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				

Placebas	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazinas: 1,5 mg per parą	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazinas: 3 mg per parą	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazinas: 4,5 mg per parą	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidonas: 4 mg per parą	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebas	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazinas: 3 mg per parą	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazinas: 6 mg per parą	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazolas: 10 mg per parą	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebas	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazinas: nuo 3 mg iki 6 mg per parą	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazinas: nuo 6 mg iki 9 mg per parą	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

PI – pasikliautinis indeksas; ITT – „Intent-to-Treat“ populiacija; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis; PANSS – pozityvių ir negatyvių sindromų skalė.

* palyginti su placebo

Ilgalaikio gydymo veiksmingumas

Atsitiktinių imčių – nutraukimo, ilgalaikio gydymo klinikinio tyrimo metu buvo tirtas kariprazino veiksmingumas, t. y., ar išlieka jo antipsichozinis poveikis. Pasireiškus ūminiams šizofrenijos simptomams, iš viso 751 pacientas 20 savaičių vartojo kariprazino 3-9 mg dozes per parą, iš jų 337 pacientai vartojo kariprazino 3-6 mg dozes per parą. Būklę stabilizavus, pacientai, pritaikius atsitiktinės imties būdą ir dvigubai koduotą metodą, 72 savaites vartojo fiksuotą 3 mg arba 6 mg kariprazino dozę (n=51) arba placebo (n=51). Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki atkryčio pasireišimo. Tyrimo pabaigoje 49,0 proc. placebo vartojusių pacientų ir 21,6 proc. kariprazino vartojusių pacientų pasireiškė šizofrenijos atkryčio simptomų. Laikas iki atkryčio pasireišimo kariprazino vartojusių grupėje buvo ženkliai ilgesnis nei placebo grupėje (92 dienos, palyginti su 326 dienomis pagal 25-ąją procentilį) (p=0,009).

Veiksmingumas šizofrenijos su dominuojančiais negatyviais simptomais atveju

Daugiacentrio, 26 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, veikliuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kariprazino veiksmingumas (skiriant 3-6 mg dozes, tikslinė dozė – 4,5 mg) buvo lygintas su risperidonu (skiriant 3-6 mg dozes, tikslinė dozė – 4 mg) pacientams, sergantiems šizofrenija su nuolatiniais dominuojančiais negatyviais simptomais (n=461). 86 proc. pacientų buvo jaunesni nei 55 metų, 54 proc. tiriamųjų buvo vyrai.

Nuolatiniais laikyti dominuojantys negatyvūs simptomai, trunkantys mažiausiai 6 mėnesius iki pradedant tyrimą, kai negatyvių simptomų lygis buvo aukštas, o pozityvių – žemas [PANSS skalės negatyvių simptomų faktorių įvertis ≥ 24 , mažiausiai 2 iš 3 PANSS skalės punktų įvertis ≥ 4 (N1: blankus afektas, N4: valios nebuvimas ir N6: kalbos skurdumas) ir PANSS skalės pozityvių simptomų faktorių įvertis ≤ 19]. Pacientai, kuriems pasireiškė antriniai negatyvūs simptomai, pvz., vidutinio sunkumo ar sunkūs depresijos simptomai ir kliniškai reikšmingas parkinsonizmas (EPS), į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Pagal pirminio veiksmingumo rodiklio – PANSS skalės negatyvių simptomų faktorių (PANSS-FSNS) įvertio pokytį nuo pradinių reikšmių – rezultatus nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$) pagerėjimas ir kariprazino, ir risperidono vartojusiųjų pacientų grupėse. Tačiau kariprazinas buvo statistiškai reikšmingai ($p=0,002$) veiksmingesnis už risperidoną nuo 14 savaitės ir vėliau (žr. 3 lentelę). Ir kariprazinu, ir risperidonu gydytų pacientų grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas vertinant antrinį veiksmingumo rodiklį – asmeninės ir socialinės veiklos (ASV) (angl. *Personal and Social Performance Scale (PSP)*) skalės bendrojo įvertio pokytį, palyginus su pradiniu rodmeniu ($p<0,001$). Tačiau nuo 10 savaitės ir vėliau kariprazinas buvo statistiškai reikšmingai veiksmingesnis už risperidoną ($p<0,001$) (žr. 3 lentelę).

Bendrojo klinikinio įspūdžio – sunkumo (BKĮ-S) (angl. *Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)*) vertinimo skalės rodiklių ($p=0,005$) ir pagerėjimo skalės rodiklių ($p<0,001$) skirtumai, o taip pat PANSS-FSNS atsakymų dažnis ($\text{PANSS-FSNS} \geq 30$ proc. pagerėjimas 26 savaitę; $p=0,003$) paremia pirminių ir antrinių veiksmingumo rodiklių rezultatų duomenis.

3 lentelė. Tyrimo RGH-188-005 rezultatų santrauka

Veiksmingumo rodiklis	Kariprazinas MK vidurkis	Risperidonas MK vidurkis	Apskaičiuotas gydymo skirtumas	95 % PI	p reikšmė
PANSS-FSNS pradinis įvertis	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS 26 savaitę	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS PnR 26 savaitę	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
ASV bendrosios skalės pradinis įvertis	48,8	48,2	-	-	-
ASV bendrosios skalės įvertis 26 savaitę	64,0	59,7	-	-	-
ASV bendrosios skalės įvertio PnR 26 savaitę	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

PnR – pokytis nuo pradinio rodmens

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kariprazino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis šizofrenijos gydymui. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kariprazinas turi du farmakologiškai veiklius, poveikiu panašius į karipraziną, metabolitus – desmetilkaripraziną (DKAR) ir didesmetilkaripraziną (DDKAR). Vartojant kasdien, bendroji kariprazino (suminė kariprazino ir metabolitų DKAR bei DDKAR) ekspozicija pasiekia 50 proc. pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos maždaug per 1 savaitę, o per 3 savaites – 90 proc. pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos. Esant pusiausvyrinei apykaitai, DDKAR ekspozicija yra maždaug 2-3 kartus didesnė už kariprazino, o DKAR ekspozicija siekia maždaug 30 proc. kariprazino ekspozicijos.

Absorbcija

Absolūtus kariprazino biologinis prieinamumas nežinomas. Išgertas kariprazinas absorbuojamas gerai. Po kartotinių dozių vartojimo didžiausia kariprazino ir pagrindinių veikliųjų jo metabolitų koncentracija plazmoje paprastai susidaro maždaug po 3-8 valandų po dozės pavartojimo. Pavalgius labai riebaus maisto (900-1 000 kalorijų) ir išgėrus kariprazino vienkartinę 1,5 mg dozę, reikšmingai nepakito nei C_{max} , nei AUC rodikliai (pavalgius kariprazino $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 12 proc., C_{max} sumažėjo < 5 proc. palyginti su vartojimu nevalgius). Maisto poveikis metabolitų DKAR ir DDKAR absorbcijai taip pat minimalus.

Kariprazino galima vartoti valgant arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, menamas pasiskirstymo tūris (V/F) yra: kariprazino – 916 l, DKAR – 475 l ir DDKAR – 1 568 l, tai rodo platų kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų pasiskirstymą. Didelė kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų dalis (96-97 proc. KAR, 94-97 proc. DKAR ir 92-97 proc. DDKAR) jungiasi prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Kariprazino metabolizmas apima demetilinimą (DKAR ir DDKAR), hidroksilinimą (hidroksikariprazinas, HKAR) bei demetilinimo ir hidroksilinimo derinį (hidroksidesmetilkariprazinas, HDKAR ir hidroksididesmetilkariprazinas, HDDKAR). Metabolitai HKAR, HDKAR ir HDDKAR toliau biotransformuojami į atitinkamus sulfatų ir gliukuronidų konjugatus. Papildomas metabolitas desdichlorfenilpiperazino kariprazino (DDCPPKAR) rūgštis susidaro dealkilinant ir po to oksiduojant karipraziną.

Kariprazinas CYP3A4 ir mažesniu mastu CYP2D6 izofermentų yra metabolizuojamas į DKAR ir HKAR. DKAR toliau CYP3A4 ir mažesniu mastu CYP2D6 izofermentų metabolizuojamas į DDKAR ir HDKAR. DDKAR toliau CYP3A4 izofermento yra metabolizuojamas į HDDKAR.

Kariprazinas ir jo pagrindiniai veiklieji metabolitai nėra P-glikoproteino (P-gp), organinio anijonų pernašos polipeptidų 1B1 ir 1B3 (OATP1B1 ir OATP1B3) bei krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast cancer resistance protein* (BCRP)) substratai. Tai reiškia, kad kariprazino sąveika su OATP1B1, OATP1B3 ir BCRP yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Kariprazinas ir jo pagrindiniai veiklieji metabolitai daugiausia pašalinami metabolizmo kepenyse keliu. Šizofrenija sergantiems pacientams vartojant 12,5 mg paros dozę, 20,8 proc. dozės pašalinama su šlapimu kariprazino ir jo metabolitų pavidalu.

Tik 1,2 proc. nepakitusio kariprazino pašalinama su šlapimu, ir 3,7 proc. – su išmatomis.

Pagal vidutinį galutinės pusinės eliminacijos laiką (kariprazino ir DKAR – nuo 1 iki 3 parų, DDKAR – nuo 13 iki 19 parų) negalima prognozuoti, per kiek laiko susidarys pusiausvyrinė apykaita ar koncentracija plazmoje sumažės, nutraukus gydymą. Gydymo kariprazinu metu veiksmingasis pusinės eliminacijos laikas yra reikšmingesnis už galutinės pusinės eliminacijos laiką. Veiksmingasis (funkcinis) kariprazino ir DKAR pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 paros, DDKAR – 8 paros ir bendrasis – maždaug 1 savaitė. Nutraukus gydymą ar laikinai nutraukus vaisto vartojimą, bendroji kariprazino koncentracija plazmoje mažės palaipsniui. Bendroji kariprazino koncentracija plazmoje per 1 savaitę sumažės maždaug 50 proc., o maždaug po 3 savaičių ji sumažės daugiau nei 90 proc.

Tiesinis pobūdis

Po kartotinių dozių pavartojimo, kariprazino ir dviejų pagrindinių veikliųjų jo metabolitų desmetilkariprazino (DKAR) ir didesmetilkariprazino (DDKAR) ekspozicija plazmoje proporcingai didėja, kai vartojamos terapinės 1,5-6 mg dozės.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis šizofrenijos klinikinių tyrimų programos, kurioje dalyvavo pacientai su skirtingo laipsnio inkstų funkcija, įskaitant tuos, kurių inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas (KK) ≥ 90 ml/min.), ir tuos, kuriems buvo lengvas (KK 60-89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KK 30-59 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, duomenimis, atliktas populiacijos farmakokinetikos modeliavimas, kuris neparodė reikšmingo ryšio tarp kariprazino plazmos klirenso ir kreatinino klirenso.

Kariprazino tyrimų neatlikta pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KK < 30 ml/min.) (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Atliktas 2 dalių tyrimas (skirta vienkartinė 1 mg kariprazino dozė [A dalis] ir 0,5 mg kariprazino paros dozės 14 dienų [B dalis]), kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* ir *B* klasės). Palyginti su sveikais savanoriais asmenimis, pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nustatyta maždaug 25 proc. didesnė kariprazino ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) ir maždaug iki 45 proc. mažesnė pagrindinių veikliųjų metabolitų desmetilkariprazino ir didesmetilkariprazino ekspozicija, tiek pavartojus 1 mg vienkartinę kariprazino dozę, tiek ir 14 dienų vartojant 0,5 mg paros dozę. Esant lengvam ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui, bendroji veikliųjų medžiagų (KAR, DKAR ir DDKAR) ekspozicija (AUC ir $C_{\max}$) sumažėja atitinkamai 21-22 proc. ir 13-15 proc., palyginti su sveikais savanoriais asmenimis, jei skaičiuojama prisijungusios ir neprisijungusios dalių koncentracija, tuo tarpu po kartotinių kariprazino dozių pavartojimo bendroji neprisijungusių dalių ekspozicija esant lengvam kepenų veiklos sutrikimui sumažėja 12-13 proc., o esant vidutinio sunkumo veiklos sutrikimui – padidėja 20-25 proc.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės), kariprazino tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Amžius, lytis ir rase

Populiacijos FK analizė neparodė jokių kliniškai reikšmingų FK rodiklių (kariprazino ir jo pagrindinių veikliųjų metabolitų suminės AUC ir $C_{\max}$) skirtumų, susijusių su amžiumi, lytimi ir rase.

Ši analizė apima 2 844 skirtingų rasių pacientų duomenis, tarp jų 536 pacientai buvo 50-65 metų, o moterų buvo 933 (žr. 4.2 skyrių). Duomenys apie vyresnius nei 65 metų pacientus nepakankami.

Rūkymas

Kariprazinas nėra CYP1A2 substratas, todėl rūkymas neturėtų daryti įtakos kariprazino farmakokinetikai.

Galima kariprazino įtaka kitų vaistinių preparatų veiksmingumui

Kariprazinas ir pagrindiniai veiklieji jo metabolitai *in vitro* nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 fermentų ir *in vitro* neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4. Kariprazinas ir pagrindiniai veiklieji jo metabolitai *in vitro* neslopina nešiklių OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2), ir organinių anijonų nešiklių 1 ir 3 (OAT1 ir OAT3). DKAR ir DDKAR neslopina nešiklio P-gp, nors kariprazinas yra P-gp inhibitorius žarnyne (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kariprazinas šunims sukėlė abipusę kataraktą ir antrinius tinklainės pokyčius (tinklainės atšokimą ir cistinę degeneraciją). Didžiausia ekspozicija (suminė kariprazino AUC), kuriai esant nepasireiškė nepageidaujamas toksinis poveikis akims (angl. *no observed adverse effect level (NOAEL)*) buvo 4,2 karto didesnė už klinikinę AUC ekspoziciją vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą (angl. *maximal recommended human dose (MRHD)*) 6 mg paros dozę. Dvejus metus trukusio tyrimo metu, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, albinosių veislės žiurkėms padažnėjo tinklainės degeneracijos ir atrofijos atvejų.

Esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, žiurkėms, šunims ir pelėms pasireiškė plaučių fosfolipidozė (su uždegimu arba be jo), šunims taip pat ir antinksčių žievės fosfolipidozė. Plaučių uždegimas pasireiškė šunims 1 metus duodant preparato, o NOAEL rodiklis nustatytas, kai AUC ekspozicija buvo 2,7 karto (patinams) ir 1,7 karto (patelėms) didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją. Esant ekspozicijai, 4,2 karto didesnei už MRHD klinikinę ekspoziciją, nutraukus preparato vartojimą, uždegimo požymiai išnyko baigiantis antrajam mėnesiui; tačiau pavartojus dideles dozes, uždegimo požymiai neišnyko.

Nustatyta, kad preparato dozės, kai ekspozicija žiurkėms (tik patelėms) buvo 4,1 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją, o pelėms susidarė kliniškai reikšmingos suminės kariprazino

koncentracijos plazmoje, sukėlė antinksčių žievės hipertrofiją. Šunims pasireiškė grįžtama antinksčių žievės hipertrofija/hiperplazija ir vakuolizacija/vezikuliacija, o NOAEL rodiklis nustatytas, kai ekspozicija buvo 4,2 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją.

Nustatyta, kad esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai (apskaičiuotai pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto), sumažėjo žiurkių patelių vaisingumas bei apvaisinimo indeksas. Poveikio patinų vaisingumui nenustatyta duodant dozę, kai ekspozicija buvo 4,3 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją.

Žiurkėms organogenezės periodu duodamas kariprazinas sukėlė sklaidos pažaidas, mažesnę jauniklių išgyvenamumą ir vystymosi sulėtėjimą, kai ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui skiriant MRHD 6 mg paros dozę. Triušiams kariprazinas, duodamas dozėmis, 5,8 karto viršijančiomis MRHD klinikinę ekspoziciją, sukėlė toksinį poveikį tik patelėms, bet ne vaisiui.

Vaikingoms žiurkių patelėms organogenezės periodu, visą nėštumo laikotarpį ir žindymo laikotarpiu duodant kariprazino, kai ekspozicija buvo kliniškai reikšminga, sumažėjo jauniklių išgyvenamumas po atsivedimo, gimimo svoris, mažesnis buvo ir augančių pirmosios kartos jauniklių kūno svoris. Be to, nors nepastebėta toksinio poveikio vaikingoms patelėms, jų jauniklių kūneliai buvo blyškūs, šalti, nustatytas sulėtėjęs vystymasis (neišsivystę arba nepakankamai išsivystę inkstų speneliai ir susilpnėjusi patinėlių išgąsčio reakcija į staigų garsą). Pirmosios kartos palikuonių reprodukcija nebuvo paveikta; tačiau antrosios kartos palikuonims pasireiškė panašūs klinikiniai požymiai ir jų kūno svoris buvo mažesnis.

Kariprazinas ir jo metabolitai laktacijos metu išsiskiria į žiurkių patelių pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos
Magnio stearatas

Kapsulės apvaskalas (1,5 mg kapsulė)

Titano dioksidas (E 171)
Želatina

Kapsulės apvaskalas (3 mg kapsulė)

Alura raudonasis AC (E 129)
Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Želatina

Kapsulės apvaskalas (4,5 mg kapsulė)

Alura raudonasis AC (E 129)
Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Želatina

Kapsulės apvaskalas (6 mg kapsulė)

Briliantinis mėlynasis FCF (E 133)
Alura raudonasis AC (E 129)
Titano dioksidas (E 171)
Želatina

Spausdinimo rašalas (juodas: 1,5 mg, 3 mg ir 6 mg kapsulės)

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E 172)
Propilenglikolis
Kalio hidroksidas

Spausdinimo rašalas (baltas: 4,5 mg kapsulė)

Šelakas
Titano dioksidas (E 171)
Propilenglikolis
Simetikonas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Permatomos kietos PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės, karščiu užsandarintos kieta aliuminio folija ir supakuotos į kartono dėžutę.

Reagila 1,5 mg ir Reagila 3 mg kietosios kapsulės

Kartono dėžutėje yra 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 arba 98 kietosios kapsulės

Reagila 4,5 mg ir Reagila 6 mg kietosios kapsulės

Kartono dėžutėje yra 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 arba 98 kietosios kapsulės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Vengrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/001-042

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės
Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino (*cariprazinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Burnoje disperguojama tabletė

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Balta arba beveik balta, trikampė, abipus išgaubta, maždaug 8 mm skersmens ir maždaug 3-4 mm storio tabletė. Vienoje jos pusėje yra įspaudas „C2“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.

Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės

Balta arba beveik balta, apvali, abipus išgaubta, 7 mm skersmens ir maždaug 3-4 mm storio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „C3“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.

Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Balta arba beveik balta, abipus išgaubta, keturkampė, maždaug 3-4 mm storio tabletė, kurios įstrižainės ilgis maždaug 7 mm. Vienoje jos pusėje yra įspaudas „C4“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.

Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

Balta arba beveik balta ovalo formos, abipus išgaubta, 8,5 mm ilgio, 5 mm pločio ir maždaug 3-4 mm storio tabletė. Vienoje jos pusėje yra įspaudas „C1“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reagila skirtas šizofrenija sergančių suaugusiųjų gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg vieną kartą per parą. Po to, jei reikia, dozę galima pamažu didinti po 1,5 mg iki didžiausios 6 mg paros dozės. Gydantis gydytojas, atsižvelgęs į klinikinę būklę, turi parinkti mažiausią veiksmingą palaikomąją dozę. Dėl kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų ilgo pusinės eliminacijos periodo, dozės pokyčiai galutinai neatsispindės plazmoje keletą savaičių. Pradėjus gydymą kariprazinu ir kiekvieną kartą pakeitus dozę, keletą savaičių reikia stebėti, koks paciento organizmo atsakas į gydymą ir ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.2 skyrių).

Kitų antipsichozinių vaistinių preparatų pakeitimas kariprazinu

Gydymą kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais keičiant kariprazinu, būtina apgalvoti laipsnišką kryžminį dozių titravimą, o pradėdant gydymą kariprazinu, ankstesnį gydymą reikia nutraukti palaipsniui.

Kariprazino pakeitimas kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais

Norint karipraziną pakeisti kitu antipsichoziniu preparatu, laipsniško kryžminio dozių titravimo nereikia, nutraukus kariprazino vartojimą, gydymą kitu antipsichoziniu vaistiniu preparatu reikia pradėti skiriant mažiausią jo dozę. Reikia atsižvelgti į tai, kad kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija plazmoje sumažės 50 proc. maždaug per savaitę (žr. 5.2 skyrių).

Praleista dozė

Jei pacientas praleidžia dozę, jis turi ją išgerti kaip galima greičiau. Tačiau, jei jau artėja laikas gerti kitą dozę, užmirštąją dozę reikia praleisti ir vaistinio preparato vartoti įprasta tvarka. Nerekomenduojama vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingosios populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min. ir < 89 ml/min.), dozės keisti nereikia. Kariprazino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), neištirti. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kariprazino vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (5-9 balai pagal *Child-Pugh* skalę), dozės keisti nereikia. Kariprazino saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (10-15 balai pagal *Child-Pugh* skalę), neištirti. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kariprazino vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Turimi 65 metų amžiaus ir vyresnių pacientų gydymo kariprazinu duomenys nepakankami, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas į gydymą skiriasi nuo jaunesnių pacientų (žr. 5.2 skyrių). Senyviems pacientams dozę reikia parinkti daug atsargiau.

Vaikų populiacija

Kariprazino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Reagila skirtas vartoti per burną, vieną kartą per parą tuo pačiu metu, valgant arba nevalgius.

Reagila burnoje disperguojamos tabletės gali būti vartojamos vietoje Reagila kietųjų kapsulių tiems pacientams, kuriems sunku nuryti kietąsias kapsules, arba tiems, kuriems priimtinesnės burnoje disperguojamos tabletės.

Reagila burnoje disperguojamą tabletę sausomis rankomis reikia atsargiai išimti iš lizdinės plokštelės ir nedelsiant padėti ant liežuvio, kur ji ištirps ir ją bus galima nuryti užgeriant vandeniu arba be jo. Arba tabletę galima ištirpinti stiklinėje vandens ir susidariusią suspensiją išgerti. Tokiu atveju stiklinės turinį reikia išmaišyti, kad neliktų neištirpusių dalelių.

Vartojant kariprazino, reikia vengti alkoholio (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nevartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

Nevartoti kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys

Polinkis į savižudybę (mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti ir įvykdyta savižudybė) yra būdingas psichozėms, ir paprastai pasireiškia netrukus po to, kai gydymas antipsichoziniais vaistiniais preparatais pradedamas arba pakeičiamas. Didelės rizikos pacientus, gydomus antipsichoziniais vaistiniais preparatais, būtina atidžiai stebėti.

Akatizija, nenustygimas

Akatizija ir nenustygimas yra dažnos antipsichozinių vaistinių preparatų sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Akatizija yra judesių sutrikimas, kuriam būdingas vidinis nenustygimo pojūtis, nenugalimas poreikis nuolat judėti, taip pat lingavimas stovint ar sėdint, kojų kilnojimas lyg žingsniuojant vietoje, kojų sukryžiuojimas ir atkryžiuojimas sėdint. Polinkį akatizijai turintiems pacientams ir tiems, kuriems jau yra akatizijos simptomų, kariprazino reikia skirti atsargiai, nes jis gali sukelti akatiziją ir nenustygimą. Pradėjus gydymą, akatizija atsiranda greitai. Todėl gydymo pradžioje labai svarbu atidžiai stebėti pacientą. Profilaktinė priemonė yra lėtas dozės didinimas, gydymo priemonės yra lėtas kariprazino dozės mažinimas ar vaistinių preparatų nuo parkinsonizmo skyrimas. Dozę galima keisti atsižvelgiant į individualų organizmo atsaką ir toleravimą (žr. 4.8 skyrių).

Vėlyvoji diskinezija

Vėlyvoji diskinezija yra sindromas, pasireiškiantis galimai negrįžtamais, ritmiškais, nevalingais dažniausiai liežuvio ir (arba) veido judesiais, kurie gali atsirasti pacientams, gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais. Jei kariprazinu gydomam pacientui atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių ar simptomų, svarstytinas gydymo nutraukimas.

Parkinsono liga

Parkinsono liga sergantiems pacientams paskirti antipsichoziniai vaistiniai preparatai gali pasunkinti šios ligos eigą ir sustiprinti Parkinsono ligos simptomus. Todėl kariprazino skiriant Parkinsono liga sergantiems pacientams būtina įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Akių simptomai ar katarakta

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad šunims skiriant kariprazino atsiranda lęšiuko drumstis (katarakta) (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius). Priežastinis ryšys tarp kariprazino vartojimo ir atliktų tyrimų su žmonėmis metu pastebėtų lęšiuko pokyčių (kataraktos) nenustatytas. Vis tik pacientams, kuriems atsirastų simptomų, galimai susijusių su katarakta, rekomenduotina oftalmologo apžiūra ir pakartotinai svarstyti, ar tęsti gydymą.

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

PNS yra simptomų kompleksas, kuris gali lemti mirtį, ir buvo nustatyta, kad jo pasireiškimas yra susijęs su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu. Klinikinė PNS raiška yra hiperpireksija, raumenų rigidiškumas, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas serume, psichikos pokytis ir autonominės nervų sistemos nestabilumas (nereguliarus pulsas ar kraujospūdis, tachikardija, prakaitavimas ir širdies ritmo sutrikimas). Be to, gali pasireikšti mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų nepakankamumas. Atsiradus simptomų ir požymių, rodančių PNS, ar dėl neaiškių priežasčių labai padidėjus kūno temperatūrai be papildomos klinikinės PNS raiškos, kariprazino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Traukuliai ir priepuoliai

Atsargiai kariprazinu reikia gydyti pacientus, kuriems buvo traukulių priepuolių arba yra veiksmų, galinčių mažinti traukulių pasireiškimo slenkstį.

Senyviems pacientams, sergantiems demencija

Kariprazino poveikis senyviems demencija sergantiems pacientams netirtas ir jo nerekomenduojama skirti senyviems demencija sergantiems pacientams dėl padidėjusios bendrosios mirštamumo rizikos.

Cerebrovaskulinių sutrikimų (CVS) rizika

Atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojami kai kurių atipinių antipsichozinių vaistinių preparatų klinikiniai tyrimai parodė maždaug 3 kartus didesnę CVS nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką demencija sergantiems pacientams. Šio rizikos padidėjimo mechanizmas nežinomas. Su kitais vaistiniais preparatais nuo psichozės susijusio pavojaus ir pavojaus kitoms pacientų populiacijoms padidėjimo galimybės atmesti negalima. Jei pacientams yra insulto rizikos veiksmų, kariprazino skiriama atsargiai.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Kraujospūdžio pokyčiai

Kariprazino vartojimas gali sukelti ortostatinę hipotenziją, o taip pat hipertenziją (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga, predisponuojančia kraujospūdžio pokyčius, kariprazino reikia skirti atsargiai. Būtina stebėti kraujospūdį.

Elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai

Pacientams, gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais, gali pailgėti QT intervalas. Klinikinio tyrimo, kurio metu buvo vertinamas QT pailgėjimas, duomenys parodė, jog kariprazinas, palyginti su placebo poveikiu, QT intervalo nepailgina (žr. 5.1 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gauta tik keletas pranešimų apie nežymiai pailgėjusį QT intervalą vartojant kariprazino (žr. 4.8 skyrių). Todėl kariprazino reikia vartoti atsargiai tiems pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, ir tiems, kurių šeimos anamnezėje yra QT pailgėjimo atvejų, bei tiems, kurie yra gydomi vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti QT intervalo pailgėjimą (žr. 5.1 skyrių).

Venų tromboembolija (VTE)

Užfiksuota VTE atvejų vartojant vaistinių preparatų nuo psichozės. Šių vaistinių preparatų vartojantys pacientai dažnai turi įgytą VTE rizikos veiksnių, todėl prieš skiriant kariprazino, reikia nustatyti visus galimus VTE rizikos veiksnius, o juo gydant – imtis profilaktikos priemonių.

Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, o taip pat esant cukrinio diabeto rizikos veiksnių (pvz., nutukimui, cukriniam diabetui šeimos anamnezėje), pradedant gydymą atipiniais antipsichoziniais vaistinėmis preparatais, būtina tirti gliukozės koncentraciją serume. Klinikiniuose kariprazino tyrimuose pasireiškė su gliukozės koncentracijos pokyčiais susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.1 skyrių).

Kūno svorio pokyčiai

Pastebėta, kad vartojant kariprazino reikšmingai didėja kūno svoris. Pacientai turi reguliariai kontroliuoti savo kūno svorį (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais

Kariprazino vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, gali didėti bendroji kariprazino ekspozicija. Rekomenduojama stebėti individualų atsaką ir toleranciją, ir prireikus, kariprazino dozę reikia (laikina) sumažinti, atsižvelgiant į ekspozicijos padidėjimą (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra karboksietilkrakmolo A natrio druskos ir natrio stearilfumarato. Kiekvienoje šio vaistinio preparato burnoje disperuojamoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis kariprazinui

Kariprazinas ir pagrindiniai jo veiklieji metabolitai – desmetilkariprazinas (DKAR) ir didesmetilkariprazinas (DDKAR) – metabolizuojami daugiausia CYP3A4, mažesniu mastu – CYP2D6 izofermentų.

CYP3A4 inhibitoriai

Stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas, skiriamas kartu trumpą laiką (4 dienas), bendrąją kariprazino (kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų) ekspoziciją plazmoje padidina du kartus, vertinant tiek neprisijungusią, tiek neprisijungusią ir prisijungusią dalis.

Dėl ilgo kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų pusinės eliminacijos periodo, vartojant ilgiau, galima tikėtis tolesnio ekspozicijos plazmoje didėjimo. Todėl kariprazino kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, klaritromicinu, kobicistatu, indinaviru, itraconazolu, ketokonazolu, nefazodonu, nelfinaviru, pozakonazolu, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, telitromicinu, vorikonazolu) vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pavartojus kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi eritromicinu (po 500 mg du kartus per parą), po 3 savaikių kariprazino bendroji koncentracija plazmoje vidutiniškai padidėjo 1,4 karto (nuo 1,03 iki 2,32 karto). Todėl vartojant kariprazino kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., eritromicinu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu), rekomenduojama stebėti organizmo individualų atsaką bei toleranciją ir, jei reikia, atsižvelgiant į galimą koncentracijos padidėjimą, dozę turi būti laikinai sumažinta. Kadangi kariprazino ir jo aktyvių metabolitų pusinės eliminacijos periodas yra ilgas, pradėjus ar nutraukus vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus vartojimą arba keičiant dozę, vaistinio preparato pokyčiai plazmoje galutinai neišryškės keletą savaikių. Pradėjus ar nutraukus gydymą sąveikaujančiu vaistiniu preparatu, taip pat kaskart pakeitus kariprazino dozę, keletą savaikių reikia stebėti organizmo atsaką į gydymą ir sekti, ar nepasireiškia nepageidaujamas poveikis.

Reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

CYP3A4 induktoriai

Kariprazino vartojant kartu su stipriais ar vidutiniais CYP3A4 induktoriais, gali reikšmingai sumažėti bendroji kariprazino ekspozicija, todėl kariprazino vartoti kartu su stipriais ar vidutiniais CYP3A4 induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifampicinu, jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais, bozentanu, efavirenzu, etravirinu, modafiniliu, nafcilinu) draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai

CYP2D6 izofermentas nedaug dalyvauja kariprazino metabolizme, pagrindinis vaidmuo tenka CYP3A4 izofermentui (žr. 5.2 skyrių). Taigi, CYP2D6 inhibitoriai neturėtų daryti kliniškai reikšmingos įtakos kariprazino metabolizmui.

Galimas kariprazino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

P- glikoproteino (P-gp) substratai

Kariprazinas *in vitro* yra P-gp inhibitorius susidarius teorinei didžiausiai koncentracijai virškinimo trakte. Klinikinės tokio poveikio pasekmės veiksmingumui nėra galutinai aiškios, tačiau vartojant P-gp substratų, pasižyminčių siauru terapiniu indeksu, pvz., dabigatrano ir digoksino, gali prireikti papildomos stebėsenos ir dozės keitimo.

Hormoniniai kontraceptikai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, 6 mg kariprazino paros dozę vartojant 28 dienas, nenustatyta kliniškai reikšmingo poveikio geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai.

Farmakodinaminė sąveika

Atsižvelgiant į tai, kad pagrindinis kariprazino poveikis yra poveikis centrinei nervų sistemai, Reagila reikia atsargiai vartoti kartu su kitais centrinę nervų sistemą veikiančiais vaistiniais preparatais ir alkoholiu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir kontracepcija

Reagila vartojančioms vaisingo amžiaus moterims būtina patarti vengti nėštumo. Vaisingo amžiaus pacientės gydymo metu ir mažiausiai 10 savačių po paskutinės Reagila dozės pavartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie kariprazino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vystymosi anomalijas žiurkėms (žr. 5.3 skyrių).

Reagila nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nevartojančioms veiksmingos kontracepcijos. Pabaigus gydymą kariprazinu, kontraceptines priemones reikia naudoti dar mažiausiai 10 savačių, nes veiklieji metabolitai iš organizmo pašalinami lėtai.

Naujagimiams, kurių motinos trečiojo nėštumo trimestro metu vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant karipraziną), gresia nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurie gali būti įvairaus sunkumo ir trukmės. Gauta pranešimų apie ažitaciją, raumenų hipertonią, hipotonią, tremorą, mieguistumą, kvėpavimo sutrikimą (distresą) ir žindymo sutrikimą. Šios komplikacijos buvo įvairaus sunkumo, kai kada simptomai praėjo savaime,

tačiau kai kuriais atvejais naujagimiams buvo būtinas gydymas intensyvios terapijos skyriuje ir ilgesnė hospitalizacija. Taigi, naujagimiai turi būti atidžiai stebimi.

Žindymas

Nežinoma, ar kariprazino ir pagrindinių jo veikliųjų metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Laktacijos periodu žiurkių piene buvo aptikta kariprazino ir jo metabolitų (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams negalima atmesti. Vartojant kariprazino, žindymą būtina nutraukti.

Vaisingumas

Kariprazino poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su žiurkėmis atlikti tyrimai parodė mažesnę patelių vaisingumą ir apvaisinimo indeksą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kariprazinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus reikia įspėti būti atsargiems vairuojant ir valdant pavojingus mechanizmus, kol jie nebus visiškai tikri, jog gydymas Reagila netrikdo šių gebėjimų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant 1,5-6 mg kariprazino dozes, dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV): akatizija (19 proc.) ir parkinsonizmas (17,5 proc.). Dauguma atvejų šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

NRV, klinikinių tyrimų metu pasireiškusių šizofrenija sergantiems ir kariprazinu gydytiems pacientams, apibendrinus duomenis pateikiamos pagal organų sistemų klases ir tinkamiausius apibūdinimus (1 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases, o dažnis apibūdinamas taip (pirmiausia nurodant dažniausias): labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pasireiškusių šizofrenija sergantiems pacientams

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)	Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija Eozinofilija	Neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai				Padidėjęs jautrumas	
Endokrininiai sutrikimai			Tirotropinio hormono aktyvumo sumažėjimas kraujyje	Hipotirozė	

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Dislipidemija Padidėjęs kūno svoris Sumažėjęs apetitas Padidėjęs apetitas	Cukrinis diabetas Pakitusi natrio koncentracija kraujyje Padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje		
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai ¹ Nerimas	Savižudiškas elgesys Kliedesys Depresija Susilpnėjęs libido Sustiprėjęs libido Erekcijos sutrikimas		
Nervų sistemos sutrikimai	Akatizija ² Parkinsonizmas ³	Sedacija Svaigulys Distonija ⁴ Kiti ekstrapiramidiniai ir nenormalių judesių sutrikimai ⁵	Dizestezija Diskinezija ⁶ Vėlyvoji diskinezija Letargija	Traukuliai ar priepuoliai Amnezija Afazija	Piktybinis neuroleptinis sindromas
Akių sutrikimai		Neryškus matymas	Padidėjęs akispūdis Akomodacijos sutrikimas Sumažėjęs regos aštrumas Akių sudirginimas	Katarakta Fotofobija	
Ausų ir labirintų sutrikimai			Vertigo		
Širdies sutrikimai		Tachiaritmija	Širdies laidumo sutrikimai Bradiaritmija Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas Elektrokardiogramos pakitusi T banga		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	Hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Žagsulys		

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažni (≥ 1/10)	Dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai		Vėmimas Pykinimas Vidurių užkietėjimas	Gastroezofaginio reflukso liga	Disfagija	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje		Toksinis hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežėjimas Bėrimas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Padidėjęs kreatinfosfo-kinazės aktyvumas kraujyje		Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Dizurija Dažnas šlapinimasis		
Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių laikotarpiu					Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiui (žr. 4.6 skyrių)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis	Troškulys		

¹Miego sutrikimai: nemiga, nenormalūs sapnai ar košmarai, cirkadinio miego ritmo sutrikimas, disomnija, hipersomnija, sunkumas užmigti, prabudimas naktį ir negalėjimas užmigti, košmarai, miego sutrikimas, somnambulizmas, ankstyvas prabudimas.

²Akatizija: akatizija, psichomotorinis hiperaktyvumas, nenustygimas.

³Parkinsonizmas: akinezija, bradikinezija, bradifrenija, „dantračio“ fenomenas, ekstrapiramidinis sutrikimas, eisenos sutrikimas, hipokinezija, sąnarių sąstingis, tremoras, „kaukės“ veidas, raumenų rigidiškumas, skeleto ir raumenų sąstingis, sprando rigidiškumas, parkinsonizmas.

⁴Distonija: blefarospazmas, distonija, raumenų įtempimas, oromandibulinė distonija, kreivakaklystė, trizmas.

⁵Kiti ekstrapiramidiniai ir nenormalių judesių sutrikimai: pusiausvyros sutrikimas, bruksizmas, seilėtekis, dizartrija, eisenos sutrikimas, nenormalus tarpantakio refleksas, hiporefleksija, judesių sutrikimas, neramių kojų sindromas, seilių hipersekrecija, liežuvio judesių sutrikimas.

⁶Diskinezija: choreoatetozė, diskinezija, grimasų darymas, okulogirinė krizė, liežuvio išsikišimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Lęšiuko drumstis ar katarakta

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad skiriant kariprazino, atsiranda katarakta (žr. 5.3 skyrių). Todėl katarakta sergantys pacientai nebuvo įtraukti atliekant klinikinius tyrimus, o jų metu plyšine lempa atidžiai stebėtas kataraktos formavimasis. Šizofrenijos gydymo kariprazinu klinikinių tyrimų programos metu gauta keletas pranešimų apie kataraktą, apibūdintą minimalia lęšiuko drumstimi be regos pažeidimo (13 pacientų iš 3 192; 0,4 %). Kai kuriems iš šių pacientų nustatyta ir kitų rizikos

faktorių. Dažniausias nepageidaujamas poveikis akims buvo neryškus matymas (placebo grupėje: 1/683; 0,1 %, kariprazino grupėje: 22/2 048; 1,1 %).

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)

Trumpalaikių tyrimų metu EPS dažnis nustatytas 27 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 11,5 proc. – vartojusių placebo, 30,7 proc. – vartojusių risperidono ir 15,1 proc. – vartojusių aripiprazolo. Akatizija pasireiškė 13,6 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 5,1 proc. – vartojusių placebo, 9,3 proc. – vartojusių risperidono ir 9,9 proc. – vartojusių aripiprazolo. Parkinsonizmas pasireiškė 13,6 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 5,7 proc. – vartojusių placebo, 22,1 proc. – vartojusių risperidono ir 5,3 proc. – vartojusių aripiprazolo. Distonija pasireiškė 1,8 proc. pacientų, vartojusių kariprazino, 0,2 proc. – vartojusių placebo, 3,6 proc. – vartojusių risperidono ir 0,7 proc. – vartojusių aripiprazolo.

Placebu kontroliuojamoje ilgalaikio gydymo veiksmingumo tyrimo dalyje EPS pasireiškė 13,7 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 3,0 proc. – placebo grupėje. Akatizija pasireiškė 3,9 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 2,0 proc. – placebo grupėje. Parkinsonizmas pasireiškė 7,8 proc. kariprazinu gydytųjų grupėje, palyginti su 1,0 proc. – placebo grupėje.

Negatyvių simptomų tyrime EPS pasireiškė 14,3 proc. vartojusių kariprazino ir 11,7 proc. gydytųjų risperidonu. Akatizija pasireiškė 10,0 proc. vartojusių kariprazino ir 5,2 proc. gydytųjų risperidonu. Parkinsonizmas pasireiškė 5,2 proc. vartojusių kariprazino ir 7,4 proc. gydytųjų risperidonu. Dažniausiai EPS reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir buvo numalšinti įprastais EPS gydyti skiriamais vaistiniais preparatais. Tik retais atvejais dėl nepageidaujamo EPS pasireiškimo teko nutraukti gydymą.

Venų tromboembolija (VTE)

Pranešta apie VTE, įskaitant plaučių embolijos ir giliųjų venų trombozės, atvejus, susijusius su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu. Dažnis nežinomas.

Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas

Kepenų transaminazių (alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST]) aktyvumo padidėjimas dažnai pasireiškia vartojant antipsichozinių vaistinių preparatų. Kariprazino klinikinių tyrimų metu ALT, AST aktyvumo padidėjimas kaip NRV nustatytas 2,2 proc. vartojusių kariprazino, 1,6 proc. gydytųjų risperidonu ir 0,4 proc. placebo grupėje. Kepenų pažeidimų nepasireiškė nei vienam kariprazinu gydytam pacientui.

Kūno svorio pokyčiai

Trumpalaikių tyrimų rezultatai rodo, kad vidutinis kūno svoris šiek tiek labiau padidėjo kariprazino vartojusių pacientų grupėje nei placebo grupėje: atitinkamai 1 kg ir 0,3 kg. Ilgalaikio gydymo veiksmingumo tyrimo metu nenustatyta kliniškai reikšmingo kūno svorio pokyčio nuo gydymo pradžios iki pabaigos (1,1 kg kariprazino ir 0,9 kg placebo grupėse). Atviros 20 savaičių trukmės gydymo kariprazinu tyrimo fazės metu 9,0 proc. pacientų nustatytas galimai kliniškai reikšmingas (apibrėžiamas kaip padidėjimas ≥ 7 proc.) kūno svorio prieaugis. Po šios atviros 20 savaičių trukmės gydymo kariprazinu tyrimo fazės dalis pacientų toliau vartojo kariprazino, o kitiems atsitiktine tvarka buvo paskirta placebo; šios dvigubai koduotos fazės metu nustatyta, jog galimai kliniškai reikšmingas kūno svorio prieaugis pasireiškė 9,8 proc. pacientų kariprazino vartojusių grupėje, lyginant su 7,1 proc. pacientų placebo grupėje. Negatyvių simptomų tyrime vidutinis kūno svorio pokytis buvo -0,3 kg kariprazino grupėje ir +0,6 kg risperidono grupėje, o galimai kliniškai reikšmingas kūno svorio prieaugis pasireiškė 6 proc. pacientų kariprazino vartojusių grupėje, lyginant su 7,4 proc. pacientų risperidono grupėje.

QT intervalo pailgėjimas

Atlikto klinikinio tyrimo, kuriame kariprazino įtaka QT intervalo pailgėjimui lyginta su placebo poveikiu, duomenimis, kariprazinas neilgina QT intervalo (žr. 5.1 skyrių). Kitų kariprazino klinikinių tyrimų metu nustatyti tik keli nereikšmingo QT pailgėjimo atvejai. Ilgalaikio tyrimo atvirojo periodo metu 3 pacientams (0,4 proc.) nustatytas QTcB intervalas > 500 ms, taip pat vienam pacientui – QTcF intervalas > 500 ms. 7 pacientams (1 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas ir 2 pacientams

(0,3 proc.) – QTcF intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme. Ilgalaikio palaikomojo gydymo veiksmingumo tyrimo atvirosios fazės metu 12 kariprazinu gydytų pacientų (1,6 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas ir 4 pacientams (0,5 proc.) – QTcF intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme. Dvigubai koduoto tyrimo periodo duomenys rodo, kad 3 kariprazinu gydytiems pacientams (3,1 proc.) ir 2 placebo grupės pacientams (2 proc.) nustatytas QTcB intervalo pailgėjimas daugiau kaip 60 ms, palyginti su pradine reikšme.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Gautas pranešimas apie atsitiktinį ūmaus perdozavimo atvejį (48 mg per parą) vienam pacientui. Šiam pacientui pasireiškė ortostazė ir sedacija. Perdozavimo požymiai visiškai pranyko tą pačią dieną.

Perdozavimo gydymas

Perdozavus reikia taikyti palaikomąjį simptominių gydymą, atstatyti ir palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą bei užtikrinti reikiamą deguonies patekimą ir ventiliaciją. Reikia nedelsiant pradėti stebėti širdies ir kraujagyslių funkcijas bei nepertraukiamai registruoti elektrokardiogramą, kad būtų galima nustatyti aritmijas.

Jei pasireiškia sunkūs ekstrapiramidiniai simptomai, reikia skirti anticholinerginių vaistinių preparatų. Kadangi daug kariprazino prisijungia prie plazmos baltymų, nesitikima, jod perdozavimo gydymui hemodializė būtų naudinga. Paciento būklę iki pasveikimo reikia atidžiai prižiūrėti ir stebėti. Specifinio priešnuodžio kariprazinui nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, kiti antipsichoziniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N05AX15

Veikimo mechanizmas

Kariprazino veikimo mechanizmas nėra visiškai žinomas. Tačiau terapinis kariprazino veiksmingumas gali būti sąlygojamas kompleksinio poveikio: dalinio agonistinio poveikio dopamino D₃, D₂ (atitinkamai K_i reikšmės 0,085-0,3 nM, palyginti su 0,49-0,71 nM) receptoriams ir serotoninerginiams 5-HT_{1A} receptoriams (K_i reikšmės 1,4-2,6 nM) bei antagonistinio poveikio serotoninerginiams 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} ir histamininiams H₁ receptoriams (atitinkamai K_i reikšmės 0,58-1,1 nM, 18,8 nM ir 23,3 nM). Kariprazino afinitetas serotoninerginiams 5-HT_{2C} ir adrenerginiais α₁ receptoriams yra mažas (atitinkamai K_i reikšmės 134 nM ir 155 nM). Kariprazinas nepasižymi pastebimu afinitetu cholinerginiams muskarininiams receptoriams (IC₅₀ > 1 000 nM). Du pagrindiniai veiklieji metabolitai – desmetilkariprazinas ir didesmetilkariprazinas – *in vitro* pasižymi panašiu afinitetu receptoriams ir funkcinio poveikio, kaip ir pirminė veiklioji medžiaga.

Farmakodinaminis poveikis

Ikiklinikinių *in vivo* tyrimų duomenys parodė, kad kariprazinas, skiriamas farmakologiškai veiksmingomis dozėmis, prie D₃ receptorių jungiasi panašiu mastu, kaip ir prie D₂ receptorių.

Šizofrenija sergantiems pacientams 15 dienų vartojant terapines kariprazino dozes, pastebėtas nuo dozės priklausomas kariprazino afinitetas smegenų dopamino D₃ ir D₂ receptoriams (jungimasis stipresnis tose srityse, kuriose D₃ receptorių yra daugiau).

Kariprazino daroma įtaka QT intervalui buvo tirta pacientams, sergantiems šizofrenija arba šizoafekciniu sutrikimu. Buvo vertinami 129 pacientų 12 valandų laikotarpiu Holterio monitoriumi fiksuoti elektrokardiografiniai duomenys, jų bazinės reikšmės ir reikšmės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Skiriant supraterapines dozes (9 mg arba 18 mg paros dozes), nenustatyta jokio QT intervalo pailgėjimo. Šiame tyrime nei vienam kariprazinu gydytam pacientui QTc intervalas nepailgėjo ≥ 60 ms palyginti su pradine reikšme, ir nei vienam pacientui QTc intervalas nepailgėjo iki > 500 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Trumpalaikio gydymo veiksmingumas

Kariprazino veiksmingumas gydant ūmine šizofrenija sergančius pacientus tirtas trijuose daugiacentriuose, daugianacionaliniuose, atsitiktinių imčių, atliktuose dvigubai koduotu metodu, placebo kontroliuojamuose 6 savaičių trukmės tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1 754 pacientai, kurių amžius buvo 18-60 metų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Pozityvių ir negatyvių sindromų skalės (PANSS, angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) bendrojo balo pokytis nuo pradinių reikšmių, o antrinė vertinamoji baigtis buvo Bendrojo klinikinio išpūdžio – sunkumo (BKĮ-S) (angl. *Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)*) vertinimo skalės rodiklių pokyčiai, vertinti nuo pradinio rodmens iki 6 gydymo savaitės visiems ūmine šizofrenija sergantiems pacientams. Daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos 1,5 mg, 3,0 mg ir 4,5 mg kariprazino bei 4,0 mg risperidono (skirto tyrimo jautrumui įvertinti) dozės, tyrimas parodė statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatus, palyginti su placebo, skiriant visas kariprazino dozes ir veikliojo palyginamojo preparato. Kitame daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos 3,0 mg ir 6,0 mg kariprazino bei 10 mg aripiprazolo (skirto tyrimo jautrumui įvertinti) dozės, tyrimas parodė statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatus, palyginti su placebo, skiriant abi kariprazino dozes ir veikliojo palyginamojo preparato. Trečiajame daugianacionaliniame placebo kontroliuojamame tyrime buvo vartojamos fiksuotos ar kintamos 3,0-6,0 mg ir 6,0-9,0 mg kariprazino dozės, abiejų dozių grupėse nustatyti statistiškai reikšmingo pagrindinės ir antrinės vertinamųjų baigčių pagerėjimo rezultatai, palyginti su placebo.

Toliau 1 lentelėje pateikta pagrindinių vertinamųjų baigčių rodmenų vertinimo rezultatų santrauka. Antrinių vertinamųjų baigčių rodmenų (CGI) ir papildomų baigčių vertinimo rezultatai pagrindinių vertinamųjų baigčių rezultatus.

2 lentelė. PANSS skalės bendrojo įverčio pokytis nuo pradinio rodmens iki 6 savaitės; šizofrenijos paūmėjimo tyrimai – ITT populiacija

	Pradinio rodmens vidurkis $\pm$ SN	MK vidurkio pokytis (SP)	Gydymo skirtumas lyginant su placebo (95 % PI)	p reikšmė
PANSS bendrasis įvertis (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebas	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazinas: 1,5 mg per parą	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazinas: 3 mg per parą	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazinas: 4,5 mg per parą	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidonas: 4 mg per parą	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*

RGH-MD-04 (n=604)				
Placebas	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazinas: 3 mg per parą	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazinas: 6 mg per parą	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazolas: 10 mg per parą	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebas	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazinas: nuo 3 mg iki 6 mg per parą	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazinas: nuo 6 mg iki 9 mg per parą	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

PI – pasikliautinis indeksas; ITT – „Intent-to-Treat“ populiacija; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis; PANSS – pozityvių ir negatyvių sindromų skalė.

* palyginti su placebo

Ilgalaikio gydymo veiksmingumas

Atsitiktinių imčių – nutraukimo, ilgalaikio gydymo klinikinio tyrimo metu buvo tirtas kariprazino veiksmingumas, t. y., ar išlieka jo antipsichozinis poveikis. Pasireiškus ūminiams šizofrenijos simptomams, iš viso 751 pacientas 20 savaičių vartojo kariprazino 3-9 mg dozes per parą, iš jų 337 pacientai vartojo kariprazino 3-6 mg dozes per parą. Būklę stabilizavus, pacientai, pritaikius atsitiktinės imties būdą ir dvigubai koduotą metodą, 72 savaites vartojo fiksuotą 3 mg arba 6 mg kariprazino dozę (n=51) arba placebo (n=51). Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki atkryčio pasireiškimo. Tyrimo pabaigoje 49,0 proc. placebo vartojusių pacientų ir 21,6 proc. kariprazino vartojusių pacientų pasireiškė šizofrenijos atkryčio simptomų. Laikas iki atkryčio pasireiškimo kariprazino vartojusių grupėje buvo ženkliai ilgesnis nei placebo grupėje (92 dienos, palyginti su 326 dienomis pagal 25-ąją procentilį) (p=0,009).

Veiksmingumas šizofrenijos su dominuojančiais negatyviais simptomais atveju

Daugiacentrio, 26 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, veikliuotu preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu kariprazino veiksmingumas (skiriant 3-6 mg dozes, tikslinė dozė – 4,5 mg) buvo lygintas su risperidonu (skiriant 3-6 mg dozes, tikslinė dozė – 4 mg) pacientams, sergantiems šizofrenija su nuolatiniais dominuojančiais negatyviais simptomais (n=461). 86 proc. pacientų buvo jaunesni nei 55 metų, 54 proc. tiriamųjų buvo vyrai.

Nuolatiniais laikyti dominuojantys negatyvūs simptomai, trunkantys mažiausiai 6 mėnesius iki pradedant tyrimą, kai negatyvių simptomų lygis buvo aukštas, o pozityvių – žemas [PANSS skalės negatyvių simptomų faktorių įvertis ≥ 24 , mažiausiai 2 iš 3 PANSS skalės punktų įvertis ≥ 4 (N1: blankus afektas, N4: valios nebuvimas ir N6: kalbos skurdumas) ir PANSS skalės pozityvių simptomų faktorių įvertis ≤ 19]. Pacientai, kuriems pasireiškė antriniai negatyvūs simptomai, pvz., vidutinio sunkumo ar sunkūs depresijos simptomai ir kliniškai reikšmingas parkinsonizmas (EPS), į tyrimą nebuvo įtraukiami.

Pagal pirminio veiksmingumo rodiklio – PANSS skalės negatyvių simptomų faktorių (PANSS-FSNS) įverčio pokytį nuo pradinių reikšmių – rezultatus nustatytas statistškai reikšmingas (p < 0,001) pagerėjimas ir kariprazino, ir risperidono vartojusių pacientų grupėse. Tačiau kariprazinas buvo statistškai reikšmingai (p=0,002) veiksmingesnis už risperidoną nuo 14 savaitės ir vėliau (žr. 3 lentelę). Ir kariprazinu, ir risperidonu gydytų pacientų grupėse nustatytas statistškai reikšmingas pagerėjimas vertinant antrinį veiksmingumo rodiklį – asmeninės ir socialinės veiklos (ASV) (angl. *Personal and Social Performance Scale (PSP)*) skalės bendrojo įverčio pokytį, palyginus su pradiniu rodmeniu (p<0,001). Tačiau nuo 10 savaitės ir vėliau kariprazinas buvo statistškai reikšmingai veiksmingesnis už risperidoną (p<0,001) (žr. 3 lentelę).

Bendrojo klinikinio įspūdžio – sunkumo (BKĮ-S) (angl. *Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)*) vertinimo skalės rodiklių ($p=0,005$) ir pagerėjimo skalės rodiklių ($p<0,001$) skirtumai, o taip pat PANSS-FSNS atsakymų dažnis (PANSS-FSNS ≥ 30 proc. pagerėjimas 26 savaitę; $p=0,003$) paremia pirminių ir antrinių veiksmingumo rodiklių rezultatų duomenis.

3 lentelė. Tyrimo RGH-188-005 rezultatų santrauka

Veiksmingumo rodiklis	Kariprazinas MK vidurkis	Risperidonas MK vidurkis	Apskaičiuotas gydymo skirtumas	95 % PI	p reikšmė
PANSS-FSNS pradinis įvertis	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS 26 savaitę	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS PnR 26 savaitę	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
ASV bendrosios skalės pradinis įvertis	48,8	48,2	-	-	-
ASV bendrosios skalės įvertis 26 savaitę	64,0	59,7	-	-	-
ASV bendrosios skalės įverčio PnR 26 savaitę	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

PnR – pokytis nuo pradinio rodmens

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kariprazino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis šizofrenijos gydymui. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kariprazinas turi du farmakologiškai veiklius, poveikiu panašius į karipraziną, metabolitus – desmetilkaripraziną (DKAR) ir didesmetilkaripraziną (DDKAR). Vartojant kasdien, bendroji kariprazino (suminė kariprazino ir metabolitų DKAR bei DDKAR) ekspozicija pasiekia 50 proc. pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos maždaug per 1 savaitę, o per 3 savaites – 90 proc. pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos. Esant pusiausvyrinei apykaitai, DDKAR ekspozicija yra maždaug 2-3 kartus didesnė už kariprazino, o DKAR ekspozicija siekia maždaug 30 proc. kariprazino ekspozicijos.

Absorbcija

Absoliutus kariprazino biologinis prieinamumas nežinomas. Išgertas kariprazinas absorbuojamas gerai. Po kartotinių dozių vartojimo didžiausia kariprazino ir pagrindinių veikliųjų jo metabolitų koncentracija plazmoje paprastai susidaro maždaug po 3-8 valandų po dozės pavartojimo. Pavalgius labai riebaus maisto (900-1 000 kalorijų) ir išgėrus kariprazino vienkartinę 1,5 mg dozę, reikšmingai nepakito nei C_{max} , nei AUC rodikliai (pavalgius kariprazino $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 12 proc., C_{max} sumažėjo < 5 proc. palyginti su vartojimu nevalgius). Maisto poveikis metabolitų DKAR ir DDKAR absorbcijai taip pat minimalus. Burnoje disperguojamos tabletės gali būti laikomos biologiškai ekvivalentiškoms kietosioms kapsulėms.

Kariprazino galima vartoti valgant arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, menamas pasiskirstymo tūris (V/F) yra: kariprazino – 916 l, DKAR – 475 l ir DDKAR – 1 568 l, tai rodo platų kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų pasiskirstymą. Didelė kariprazino ir jo veikliųjų metabolitų dalis (96-97 proc. KAR, 94-97 proc. DKAR ir 92-97 proc. DDKAR) jungiasi prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Kariprazino metabolizmas apima demetilinimą (DKAR ir DDKAR), hidroksilinimą (hidroksikariprazinas, HKAR) bei demetilinimo ir hidroksilinimo derinį (hidroksidesmetilkariprazinas, HDKAR ir hidroksididesmetilkariprazinas, HDDKAR). Metabolitai HKAR, HDKAR ir HDDKAR toliau biotransformuojami į atitinkamus sulfatų ir gliukuronidų konjugatus. Papildomas metabolitas desdichlorfenilpiperazino kariprazino (DDCPPKAR) rūgštis susidaro dealkilinant ir po to oksiduojant karipraziną.

Kariprazinas CYP3A4 ir mažesniu mastu CYP2D6 izofermentų yra metabolizuojamas į DKAR ir HKAR. DKAR toliau CYP3A4 ir mažesniu mastu CYP2D6 izofermentų metabolizuojamas į DDKAR ir HDKAR. DDKAR toliau CYP3A4 izofermento yra metabolizuojamas į HDDKAR.

Kariprazinas ir jo pagrindiniai veiklieji metabolitai nėra P-glikoproteino (P-gp), organinio anijonų pernašos polipeptidų 1B1 ir 1B3 (OATP1B1 ir OATP1B3) bei krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast cancer resistance protein* (BCRP)) substratai. Tai reiškia, kad kariprazino sąveika su OATP1B1, OATP1B3 ir BCRP yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Kariprazinas ir jo pagrindiniai veiklieji metabolitai daugiausia pašalinami metabolizmo kepenyse keliu. Šizofrenija sergantiems pacientams vartojant 12,5 mg paros dozę, 20,8 proc. dozės pašalinama su šlapimu kariprazino ir jo metabolitų pavidalu.

Tik 1,2 proc. nepakitusio kariprazino pašalinama su šlapimu, ir 3,7 proc. – su išmatomis.

Pagal vidutinį galutinės pusinės eliminacijos laiką (kariprazino ir DKAR – nuo 1 iki 3 parų, DDKAR – nuo 13 iki 19 parų) negalima prognozuoti, per kiek laiko susidarys pusiausvyrinė apykaita ar koncentracija plazmoje sumažės, nutraukus gydymą. Gydymo kariprazinu metu veiksmingasis pusinės eliminacijos laikas yra reikšmingesnis už galutinės pusinės eliminacijos laiką. Veiksmingasis (funkcinis) kariprazino ir DKAR pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 paros, DDKAR – 8 paros ir bendrasis – maždaug 1 savaitė. Nutraukus gydymą ar laikinai nutraukus vaisto vartojimą, bendroji kariprazino koncentracija plazmoje mažės palaipsniui. Bendroji kariprazino koncentracija plazmoje per 1 savaitę sumažės maždaug 50 proc., o maždaug po 3 savaičių ji sumažės daugiau nei 90 proc.

Tiesinis pobūdis

Po kartotinių dozių pavartojimo, kariprazino ir dviejų pagrindinių veikliųjų jo metabolitų desmetilkariprazino (DKAR) ir didesmetilkariprazino (DDKAR) ekspozicija plazmoje proporcingai didėja, kai vartojamos terapinės 1,5-6 mg dozės.

Ypatingosios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis šizofrenijos klinikinių tyrimų programos, kurioje dalyvavo pacientai su skirtingo laipsnio inkstų funkcija, įskaitant tuos, kurių inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas (KK) ≥ 90 ml/min.), ir tuos, kuriems buvo lengvas (KK 60-89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KK 30-59 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, duomenimis, atliktas populiacijos farmakokinetikos modeliavimas, kuris neparodė reikšmingo ryšio tarp kariprazino plazmos klirenso ir kreatinino klirenso.

Kariprazino tyrimų neatlikta pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KK < 30 ml/min.) (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Atliktas 2 dalių tyrimas (skirta vienkartinė 1 mg kariprazino dozė [A dalis] ir 0,5 mg kariprazino paros dozės 14 dienų [B dalis]), kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* A ir B klasės). Palyginti su sveikais savanoriais asmenimis, pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nustatyta maždaug 25 proc. didesnė kariprazino ekspozicija (C_{max} ir AUC) ir maždaug iki 45 proc.

mažesnė pagrindinių veikliųjų metabolitų desmetilkariprazino ir didesmetilkariprazino ekspozicija, tiek pavartojus 1 mg vienkartinę kariprazino dozę, tiek ir 14 dienų vartojant 0,5 mg paros dozę. Esant lengvam ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui, bendroji veikliųjų medžiagų (KAR, DKAR ir DDKAR) ekspozicija (AUC ir C_{max}) sumažėja atitinkamai 21-22 proc. ir 13-15 proc., palyginti su sveikais savanoriais asmenimis, jei skaičiuojama prisijungusios ir neprisijungusios dalių koncentracija, tuo tarpu po kartotinių kariprazino dozių pavartojimo bendroji neprisijungusių dalių ekspozicija esant lengvam kepenų veiklos sutrikimui sumažėja 12-13 proc., o esant vidutinio sunkumo veiklos sutrikimui – padidėja 20-25 proc.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės), kariprazino tyrimų neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

Amžius, lytis ir rasė

Populiacijos FK analizė neparodė jokių kliniškai reikšmingų FK rodiklių (kariprazino ir jo pagrindinių veikliųjų metabolitų suminės AUC ir C_{max}) skirtumų, susijusių su amžiumi, lytimi ir rase.

Ši analizė apima 2 844 skirtingų rasių pacientų duomenis, tarp jų 536 pacientai buvo 50-65 metų, o moterų buvo 933 (žr. 4.2 skyrių). Duomenys apie vyresnius nei 65 metų pacientus nepakankami.

Rūkymas

Kariprazinas nėra CYP1A2 substratas, todėl rūkymas neturėtų daryti įtakos kariprazino farmakokinetikai.

Galima kariprazino įtaka kitų vaistinių preparatų veiksmingumui

Kariprazinas ir pagrindiniai veiklieji jo metabolitai *in vitro* nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4 fermentų ir *in vitro* neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ir CYP3A4. Kariprazinas ir pagrindiniai veiklieji jo metabolitai *in vitro* neslopina nešiklių OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2), ir organinių anijonų nešiklių 1 ir 3 (OAT1 ir OAT3). DKAR ir DDKAR neslopina nešiklio P-gp, nors kariprazinas yra P-gp inhibitorius žarnyne (žr. 4.5 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kariprazinas šunims sukėlė abipusę kataraktą ir antrinius tinklainės pokyčius (tinklainės atšokimą ir cistinę degeneraciją). Didžiausia ekspozicija (suminė kariprazino AUC), kuriai esant nepasireiškė nepageidaujamas toksinis poveikis akims (angl. *no observed adverse effect level (NOAEL)*) buvo 4,2 karto didesnė už klinikinę AUC ekspoziciją vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą (angl. *maximal recommended human dose (MRHD)*) 6 mg paros dozę. Dvejus metus trukusio tyrimo metu, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, albinosių veislės žiurkėms padažnėjo tinklainės degeneracijos ir atrofijos atvejų.

Esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, žiurkėms, šunims ir pelėms pasireiškė plaučių fosfolipidozė (su uždegimu arba be jo), šunims taip pat ir antinksčių žievės fosfolipidozė. Plaučių uždegimas pasireiškė šunims 1 metus duodant preparato, o NOAEL rodiklis nustatytas, kai AUC ekspozicija buvo 2,7 karto (patinams) ir 1,7 karto (patelėms) didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją. Esant ekspozicijai, 4,2 karto didesnei už MRHD klinikinę ekspoziciją, nutraukus preparato vartojimą, uždegimo požymiai išnyko baigiantis antrajam mėnesiui; tačiau pavartojus dideles dozes, uždegimo požymiai neišnyko.

Nustatyta, kad preparato dozės, kai ekspozicija žiurkėms (tik patelėms) buvo 4,1 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją, o pelėms susidarė kliniškai reikšmingos suminės kariprazino koncentracijos plazmoje, sukėlė antinksčių žievės hipertrofiją. Šunims pasireiškė grįžtama antinksčių žievės hipertrofija/hiperplazija ir vakuolizacija/vezikuliacija, o NOAEL rodiklis nustatytas, kai ekspozicija buvo 4,2 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją.

Nustatyta, kad esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai (apskaičiuotai pagal mg/m^2 kūno paviršiaus ploto), sumažėjo žiurkių patelių vaisingumas bei apvaisinimo indeksas. Poveikio patinų vaisingumui nenustatyta duodant dozę, kai ekspozicija buvo 4,3 karto didesnė už MRHD klinikinę ekspoziciją.

Žiurkėms organogenezės periodu duodamas kariprazinas sukėlė sklaidos pažeidimą, mažesnę jaunikių išgyvenamumą ir vystymosi sulėtėjimą, kai ekspozicija buvo mažesnė už ekspoziciją žmogui skiriant MRHD 6 mg paros dozę. Triušiams kariprazinas, duodamas dozėmis, 5,8 karto viršijančiomis MRHD klinikinę ekspoziciją, sukėlė toksinį poveikį tik patelėms, bet ne vaisiui.

Vaikingoms žiurkių patelėms organogenezės periodu, visą nėštumo laikotarpį ir žindymo laikotarpiu duodant kariprazino, kai ekspozicija buvo kliniškai reikšminga, sumažėjo jaunikių išgyvenamumas po atsivedimo, gimimo svoris, mažesnis buvo ir augančių pirmosios kartos jaunikių kūno svoris. Be to, nors nepastebėta toksinio poveikio vaikingoms patelėms, jų jaunikių kūneliai buvo blyškūs, šalti, nustatytas sulėtėjęs vystymasis (neišsivystę arba nepakankamai išsivystę inkstų speneliai ir susilpnėjusi patinėlių išgąsčio reakcija į staigų garsą). Pirmosios kartos palikuonių reprodukcija nebuvo paveikta; tačiau antrosios kartos palikuonims pasireiškė panašūs klinikiniai požymiai ir jų kūno svoris buvo mažesnis.

Kariprazinas ir jo metabolitai laktacijos metu išsiskiria į žiurkių patelių pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Kukurūzų krakmolai
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Obuolių rūgštis (E 296)
Natrio stearilfumaratas (E 485)
Silicio dioksidas (E 551)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinės plokštelės, pagamintos iš PA/Al/ PVC plėvelės (apatinė dalis) ir popieriaus/PET/Al folijos (viršutinė dalis) su nuplėšiama dalimi (užsandarinimo plėvele) ir supakuotos į kartono dėžutę.

Reagila 1,5 mg, Reagila 3 mg, 4,5 mg ir Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

Kartono dėžutėje yra 28 arba 30 burnoje disperguojamų tablečių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/043-050

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. liepos 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokoliai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės
14 kietųjų kapsulių
21 kietoji kapsulė
28 kietosios kapsulės
30 kietųjų kapsulių
49 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių
84 kietosios kapsulės
90 kietųjų kapsulių
98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 1,5 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 3 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės
14 kietųjų kapsulių
21 kietoji kapsulė
28 kietosios kapsulės
30 kietųjų kapsulių
49 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių
84 kietosios kapsulės
90 kietųjų kapsulių
98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 3 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 3 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės
21 kietoji kapsulė
28 kietosios kapsulės
30 kietųjų kapsulių
49 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių
84 kietosios kapsulės
90 kietųjų kapsulių
98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 4,5 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 6 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės
21 kietoji kapsulė
28 kietosios kapsulės
30 kietųjų kapsulių
49 kietosios kapsulės
56 kietosios kapsulės
60 kietųjų kapsulių
84 kietosios kapsulės
90 kietųjų kapsulių
98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 6 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 6 mg kietosios kapsulės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojama tabletė

28 burnoje disperguojamos tabletės
30 burnoje disperguojamų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/043-044 {28×,30×}

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojama tabletė

28 burnoje disperguojamos tabletės
30 burnoje disperguojamų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/045-046 {28×,30×}

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojama tabletė

28 burnoje disperguojamos tabletės
30 burnoje disperguojamų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/047-048

{28×,30×}

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Burnoje disperguojama tabletė

28 burnoje disperguojamos tabletės
30 burnoje disperguojamų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

QR kodas

www.reagila.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1209/049-050

{28×,30×}

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės
cariprazinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Gedeon Richter Plc.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės

Reagila 3 mg kietosios kapsulės

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės

Reagila 6 mg kietosios kapsulės

kariprazinas (*cariprazinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Reagila ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Reagila
3. Kaip vartoti Reagila
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Reagila
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Reagila ir kam jis vartojamas

Reagila sudėtyje yra veikliosios medžiagos kariprazino, ir jis priklauso antipsichozinių vaistų grupei. Juo gydomi suaugusieji, sergantys šizofrenija.

Šizofrenija yra liga, pasireiškianti girdėjimu, matymu ar jutimu to, ko nėra (haliucinacijomis), neįprastu įtarumu, klaidingais įsitikinimais, padrika kalba ir elgesio bei emocijų skurdumu. Šia liga sergantys žmonės taip pat gali būti prislėgtos nuotaikos, nerimastingi, įsitempę ar jausti kaltę arba nepajėgūs pradėti ar tęsti suplanuotą veiklą, nenorintys kalbėti, emociškai abejingi situacijose, kuriose kiti žmonės reaguoja jausmingai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Reagila

Reagila vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija kariprazinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei vartojate vaistų, kuriais yra gydoma:
 - hepatitas, sukeltas C hepatito viruso (vaistų, kurių sudėtyje yra bocepreviro ir telapreviro);
 - bakterijų sukeltos infekcinės ligos (vaistų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, telitromicino ir nafcilino);
 - tuberkuliozė (vaistų, kurių sudėtyje yra rifampicino);
 - ŽIV infekcija (vaistų, kurių sudėtyje yra kobicistato, indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, efavirenzo ir etravirino);
 - grybelių sukeltos ligos (vaistų, kurių sudėtyje yra itrakonazolo, pozakonazolo ir vorikonazolo);
 - Kušingo sindromas – kai organizme gaminama per daug kortizolo (vaistų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo);
 - depresija (augalinių vaistų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum*

- perforatum), ir vaistų, kurių sudėtyje yra nefazodono);
- epilepsija ir priepuoliai (vaistų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, fenobarbitalio ir fenitoino);
- mieguistumas (vaistų, kurių sudėtyje yra modafinilio);
- padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (vaistų, kurių sudėtyje yra bozentano).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jums kyla jausmų ar minčių apie savižalą ar savižudybę. Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys dažniau tikėtini gydymo pradžioje;
- jeigu Jums pasireiškia karščiavimas kartu su prakaitavimu, padažnėjusiu kvėpavimu, raumenų stingumu ir apsnūdimu ar mieguistumu (tai gali būti piktybinio neuroleptinio sindromo požymiai).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami gydymą Reagila ar gydymo juo metu, ypač jeigu:

- kada nors buvo pasireiškęs ar pasireiškia nenustygimas ir negalėjimas ramiai sėdėti. Šie simptomai gali atsirasti pačioje gydymo Reagila pradžioje. Jei taip nutiktų, pasakykite gydytojui;
- kada nors buvo atsiradę ar atsiranda nenormalūs, dažniausiai liežuvio ar veido nevalingi judesiai. Jei taip nutiktų, pasakykite gydytojui;
- sutrinka regėjimas. Jūsų gydytojas patars kreiptis į oftalmologą;
- Jūsų širdies ritmas nereguliarus arba toks yra buvęs Jūsų kraujo giminaičiams (įskaitant vadinamąjį QT intervalo pailgėjimą, matomą elektrokardiogramoje (EKG)); taip pat pasakykite gydytojui, jei vartojate kitų vaistų, kurie gali sukelti ar pasunkinti šiuos EKG pokyčius;
- Jūsų kraujospūdis yra padidėjęs ar sumažėjęs, sergate širdies ir kraujagyslių liga. Jūsų gydytojas turės reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį;
- dėl sumažėjusio kraujospūdžio stojantis atsiranda svaigulys, jis gali būti apalpimo priežastimi;
- Jums ar Jūsų kraujo giminaičiams yra buvę kraujo krešulių, nes šizofrenijai gydyti skirti vaistai siejami su krešulių atsiradimu;
- Jus buvo ištikęs insultas, ypač jei esate vyresnio amžiaus, ar žinote, jog Jums yra kitų insulto rizikos veiksnių. Jei atsirastų bet kokių insulto požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- Jums yra demencija (atminties ir kitų protinių funkcijų pablogėjimas), ypač jei esate vyresnio amžiaus;
- sergate Parkinsono liga;
- sergate cukriniu diabetu arba Jums yra cukrinio diabeto rizikos veiksnių (pvz., nutukimas, cukriniu diabetu serga Jūsų kraujo giminaitis). Vartojant Reagila, gali didėti cukraus kiekis kraujyje, todėl Jūsų gydytojas turės reguliariai tikrinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra tokie: stiprus troškulys, gausus šlapinimasis, padidėjęs apetitas ir silpnumo jutimas);
- Jums yra buvę traukulių (priepuolių) ar epilepsija.

Kūno svorio padidėjimas

Vartojant Reagila gali reikšmingai padidėti kūno svoris, tai gali turėti įtakos sveikatai. Todėl Jūsų gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams, kadangi duomenų apie vartojimą šiems pacientams nėra.

Kiti vaistai ir Reagila

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurių vaistų kartu su Reagila vartoti negalima (žr. skirsnį „Reagila vartoti negalima“).

Reagila vartojant kartu su kai kuriais kitais vaistais, gali prireikti keisti Reagila ar kitų vaistų dozes. Tokie yra vaistai, skiriami:

- širdies ligoms gydyti (pvz., digoksinas, verapamilis, diltiazemas);
- kraujo krešumą mažinantys (kraują skystinantys vaistai, pvz., dabigatranas);

- bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., eritromicinas);
 - grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti (flukonazolas).
- Reagila reikia atsargiai vartoti kartu su kitais psichiką veikiančiais vaistais.

Reagila vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Vartodami Reagila, negerkite greipfrutų sulčių.

Vartodami Reagila, venkite alkoholio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Reagila metu privalo naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Net ir baigus gydymą būtina naudoti patikimas kontracepcijos priemones dar mažiausiai 10 savaičių po Reagila paskutiniosios dozės pavartojimo, nes vaistas dar kurį laiką cirkuliuos Jūsų kraujyje po to, kai pavartosite paskutinąją dozę.

Nėštumas

Nėštumo metu nevartokite šio vaisto, nebent jį vartoti skyrė Jūsų gydytojas.

Jeigu Jūsų gydytojas nusprendžia, jog Jums reikia vartoti šio vaisto nėštumo metu, gimus kūdikiui gydytojas jį atidžiai stebės, kadangi motinų, paskutiniojo nėštumo trimestro (paskutiniųjų trijų mėnesių) laikotarpiu vartojusių šio vaisto, naujagimiams gali pasireikšti tokie simptomai:

- drebulys, raumenų stingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, ažitacija, kvėpavimo sutrikimai ir apsunkintas žindymas.

Jei Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių požymių, pasakykite gydytojui.

Žindymas

Jei vartojate Reagila, kūdikio nežindykite, nes negalima atmesti rizikos kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yra nedidelė ar vidutinė rizika, jog šis vaistas gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Vartojant šio vaisto, gali atsirasti mieguistumas, svaigulys ir regos sutrikimų (žr. 4 skyrių).

Nevairuokite ir nevaldykite pavojingų įrankių ar mechanizmų, kol nebūsime visiškai tikri, jog gydymas vaistu netrikdo šių gebėjimų.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).

Alura raudonasis AC yra dažiklis, galintis sukelti alerginę reakciją.

3. Kaip vartoti Reagila

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg vieną kartą per parą, vartojama per burną. Vėliau gydytojas gali lėtai palaipsniui keisti dozę po 1,5 mg, atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą.

Didžiausia dozė turi būti ne didesnė kaip 6 mg vieną kartą per parą.

Reagila vartokite kasdien tuo pačiu metu valgydami arba nevalgę.

Jei prieš pradėdami vartoti Reagila vartojate kitų vaistų šizofrenijai gydyti, Jūsų gydytojas nuspręs, ar pastarųjų vaistų vartojimą nutraukti staiga ar palaipsniui, o taip pat paskirs reikiamą kariprazino dozę. Jūsų gydytojas taip pat pasakys, kaip elgtis, norint vietoje Reagila pradėti vartoti kito vaisto.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi

Jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla stipriai sutrikusi, Reagila gali Jums netikti. Pasitarkite su gydytoju.

Senyviems pacientams

Jūsų gydytojas atidžiai parinks Jums tinkamiausią dozę.

Reagila negalima vartoti senyvo amžiaus pacientams, sergantiems demencija (atminties praradimu).

Ką daryti pavartojus per didelę Reagila dozę?

Jei pavartojote didesnę Reagila dozę nei rekomendavo gydytojas arba, pavyzdžiui, per klaidą vaisto pavartojo vaikas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę; kartu pasiimkite šio vaisto pakuotę. Dėl sumažėjusio kraujospūdžio Jūs galite pajusti svaigulį ar neįprastą širdies plakimą, mieguistumą, nuovargį arba gali atsirasti nenormalių kūno judesių ir tapti sunku stovėti ar vaikščioti.

Pamiršus pavartoti Reagila

Jei pamiršote pavartoti vaisto, išgerkite jo dozę tuoj pat, kai tik prisiminsite. Tačiau, jei jau artėja laikas gerti kitą dozę, praleiskite užmirštąją dozę ir vaisto vartokite įprasta tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei praleidote dvi ar daugiau dozių, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Reagila

Jei nustosite vartoti šio vaisto, jo poveikis išnyks. Net jeigu jaučiatės geriau, nepasitarę su gydytoju nekeiskite Reagila paros dozės ir nenutraukite jo vartojimo, nes ligos simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kuriuos iš šių simptomų:

- sunki alerginė reakcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos, veido, lūpų ar liežuvio patinimu, dusuliu, niežuliu, odos bėrimu ir kartais kraujospūdžio sumažėjimu (*retas šalutinis poveikis*);
- karščiavimas, prakaitavimas, raumenų sustingimas ir apsnūdimas ar mieguistumas. Tai gali būti būklės, vadinamos neuroleptiniu piktybiniu sindromu, požymiai (*jo dažnis nežinomas*);
- nepaaiškinamas raumenų skausmas, mėšlungis ar raumenų silpnumas. Tai gali būti raumenų pažaidos, galinčios sukelti labai sunkų inkstų veiklos sutrikimą, požymiai (*retas šalutinis poveikis*);
- požymiai, susiję su kraujo krešuliais venose, ypač kojų venose (simptomai yra tokie: kojos patinimas, skausmas ir paraudimas), kurie gali kraujagyslėmis patekti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą ir kvėpavimo pasunkėjimą (*dažnis nežinomas*);
- jausmai arba mintys apie savižalą ar savižudybę, bandymas nusižudyti (*nedažnas šalutinis poveikis*).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimastingumo jausmas ir negalėjimas nustygti vietoje
- parkinsonizmas: tai medicininė sąvoka, apibūdinanti daugelį simptomų, įskaitant sumažėjusius ar sulėtėjusius kūno judesius, sulėtėjusį mąstymą, galūnių trūkstelėjimus bandant jas sulenkti („dantračio“ fenomenas), velkamuosius žingsnius, drebulį, skurdžią veido mimiką, raumenų stingumą, seilėtekį

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimas
- mieguistumas, negalėjimas užmigti, nenormalūs sapnai, košmarai, vaikščiojimas miegant
- svaigulys
- nevalingi sukamieji judesiai ir keistos kūno pozos
- ekstrapiramidiniai simptomai (stiprus griežimas dantimis ar sukąsti dantys, seilėtekis, užsitęsęs mirksėjimas pastuksenus kaktą (nenormalus refleksas), judesių sutrikimas, nenormalūs liežuvio judesiai)
- neryškus matymas
- padidėjęs kraujospūdis
- greitas, nereguliarus širdies plakimas
- sumažėjęs arba padidėjęs apetitas
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas
- kūno svorio padidėjimas
- nuovargis
- galimi pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys:
 - padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
 - padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
 - pakitęs lipidų (pvz., cholesterolio ir (arba) riebalų) kiekis kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- prislėgta nuotaika
- staigus ir ryškus sumišimas
- sukimosi pojūtis
- nemalonus, sutrikęs lietimui pojūtis
- apsnūdimas, energijos stoka arba nenoras ką nors veikti
- nevalingi judesiai, dažniausiai liežuvio ar veido raumenų. Tai gali atsirasti vaisto pavartojus ir trumpiai, ir ilgai
- susilpnėjęs arba sustiprėjęs lytinis potraukis, erekcijos sutrikimas
- akių sudirginimas, padidėjęs akispūdis, susilpnėjusi rega
- akies negebėjimas prisitaikyti (sufokusuoti vaizdą) taip, kad gerai būtų matomi ir artimi, ir nutolę objektai
- sumažėjęs kraujospūdis
- pakitusi EKG, nenormalūs širdies nerviniai impulsai
- retas, nereguliarus širdies plakimas
- žagsulys
- rėmuo
- troškulys
- skausmas šlapinantis
- nenormaliai dažnas ir gausus šlapinimasis
- niežulys, bėrimas
- cukrinis diabetas
- galimi pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys:
 - pakitęs natrio kiekis kraujyje
 - padidėjęs gliukozės (cukraus) kiekis kraujyje, padidėjęs tulžies pigmento (bilirubino) kiekis kraujyje
 - anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius)
 - padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius
 - sumažėjęs skydliaukės veiklą stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumas kraujyje.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- traukuliai
- atminties praradimas, negalėjimas kalbėti
- stiprios šviesos sukeltas akių diskomfortas

- akies lęšiuko padrumstėjimas, bloginantis regėjimą (katarakta)
- sunkumas nuryti
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, tai didina polinkį sirgti infekcinėmis ligomis
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- kepenų uždegimas (pilvo skausmas po dešiniuoju šonkaulių lanku, pageltę akys ir oda, silpnumas, karščiavimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Reagila

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Reagila sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kariprazinas
Reagila 1,5 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino.
Reagila 3 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino.
Reagila 4,5 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino.
Reagila 6 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino.

- Pagalbinės medžiagos:

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės: pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos, magnio stearatas, titano dioksidas (E 171), želatina, juodasis rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), propilenglikolis, kalio hidroksidas).

Reagila 3 mg kietosios kapsulės: pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos, magnio stearatas, alura raudonasis AC (E129), briliantinis mėlynasis FCF (E 133), titano dioksidas (E 171), geltonasis geležies oksidas (E172) želatina, juodasis rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), propilenglikolis, kalio hidroksidas) (taip pat žr. 2 skyriuje -Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės: pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos, magnio stearatas, alura raudonasis AC (E129), briliantinis mėlynasis FCF (E 133), titano dioksidas (E 171), geltonasis

geležies oksidas (E172) želatina, baltasis rašalas (šelakas, titano dioksidas (E 171), propilenglikolis, simetikonas) (taip pat žr. 2 skyriuje -Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).

Reagila 6°mg kietosios kapsulės: pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos, magnio stearatas, briliantinis mėlynasis FCF (E 133), alura raudonasis AC (E129), titano dioksidas (E 171), želatina, juodasis rašalas (šelakas, juodasis geležies oksidas (E 172), propilenglikolis, kalio hidroksidas) (taip pat žr. 2 skyriuje -Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg kietųjų kapsulių sudėtyje yra alura raudonojo AC (E129).

Reagila išvaizda ir kiekis pakuotėje

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės: Nr. 4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis ir korpusas yra balti, nepermatomi, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 1,5“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 3 mg kietosios kapsulės: Nr. 4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis yra žalias, nepermatomas, o korpusas yra baltas, nepermatomas, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 3“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 4,5 mg kietosios kapsulės: Nr. 4 dydžio (maždaug 14,3 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis ir korpusas yra žali, nepermatomi, korpuse baltu rašalu atspausdinta „GR 4,5“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 6 mg kietosios kapsulės; Nr. 3 dydžio (maždaug 15,9 mm ilgio) kietoji želatinos kapsulė, jos dangtelis yra purpurinis, nepermatomas, o korpusas yra baltas, nepermatomas, korpuse juodu rašalu atspausdinta „GR 6“. Kapsulės pripildytos baltų ar gelsvų miltelių mišinio.

Reagila 1,5 mg kietosios kapsulės ir Reagila 3 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 arba 98 kietosios kapsulės

Reagila 4,5 mg ir Reagila 6 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 arba 98 kietosios kapsulės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Recordati BV
Tél/Tel: +32 2 461 01 36

България

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

Česká republika

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

Danmark

Recordati AB

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Recordati Ireland Limited

Tlf: +46 8 545 80 230 (Sverige)

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Tel: + 353 21 4379400 (Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 664 128 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsamią ir atnaujintą informaciją apie šį vaistą galite gauti išmaniuoju telefonu nuskaitę toliau ir ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą.

Tą pačią informaciją rasite šiuo interneto tinklalapio adresu: www.reagila.com

(QR kodas bus įtrauktas) + www.reagila.com

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės

Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės

Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės

kariprazinas (*cariprazinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

7. Kas yra Reagila ir kam jis vartojamas
8. Kas žinotina prieš vartojant Reagila
9. Kaip vartoti Reagila
10. Galimas šalutinis poveikis
11. Kaip laikyti Reagila
12. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Reagila ir kam jis vartojamas

Reagila sudėtyje yra veikliosios medžiagos kariprazino, ir jis priklauso antipsichozinių vaistų grupei. Juo gydomi suaugusieji, sergantys šizofrenija.

Šizofrenija yra liga, pasireiškianti girdėjimu, matymu ar jutimu to, ko nėra (haliucinacijomis), neįprastu įtarumu, klaidingais įsitikinimais, padrika kalba ir elgesio bei emocijų skurdumu. Šia liga sergantys žmonės taip pat gali būti prislėgtos nuotaikos, nerimastingi, įsitempę ar jausti kaltę arba nepajėgūs pradėti ar tęsti suplanuotą veiklą, nenorintys kalbėti, emociškai abejingi situacijose, kuriose kiti žmonės reaguoja jausmingai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Reagila

Reagila vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija kariprazinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei vartojate vaistų, kuriais yra gydoma:
 - hepatitas, sukeltas C hepatito viruso (vaistų, kurių sudėtyje yra bocepreviro ir telapreviro);
 - bakterijų sukeltos infekcinės ligos (vaistų, kurių sudėtyje yra klaritromicino, telitromicino ir nafcilino);
 - tuberkuliozė (vaistų, kurių sudėtyje yra rifampicino);
 - ŽIV infekcija (vaistų, kurių sudėtyje yra kobicistato, indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro, sakvinaviro, efavirenzo ir etravirino);
 - grybelių sukeltos ligos (vaistų, kurių sudėtyje yra itrakonazolo, pozakonazolo ir vorikonazolo);
 - Kušingo sindromas – kai organizme gaminama per daug kortizolo (vaistų, kurių sudėtyje yra ketokonazolo);
 - depresija (augalinių vaistų, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum*

- perforatum), ir vaistų, kurių sudėtyje yra nefazodono);
- epilepsija ir priepuoliai (vaistų, kurių sudėtyje yra karbamazepino, fenobarbitalio ir fenitoino);
- mieguistumas (vaistų, kurių sudėtyje yra modafinilio);
- padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse (vaistų, kurių sudėtyje yra bozentano).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu Jums kyla jausmų ar minčių apie savižalą ar savižudybę. Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys dažniau tikėtini gydymo pradžioje;
- jeigu Jums pasireiškia karščiavimas kartu su prakaitavimu, padažnėjusiu kvėpavimu, raumenų stingimu ir apsnūdimu ar mieguistumu (tai gali būti piktybinio neuroleptinio sindromo požymiai).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami gydymą Reagila ar gydymo juo metu, ypač jeigu:

- kada nors buvo pasireiškęs ar pasireiškia nenustygimas ir negalėjimas ramiai sėdėti. Šie simptomai gali atsirasti pačioje gydymo Reagila pradžioje. Jei taip nutiktų, pasakykite gydytojui;
- kada nors buvo atsiradę ar atsiranda nenormalūs, dažniausiai liežuvio ar veido nevalingi judesiai. Jei taip nutiktų, pasakykite gydytojui;
- sutrinka regėjimas. Jūsų gydytojas patars kreiptis į oftalmologą;
- Jūsų širdies ritmas nereguliarus arba toks yra buvęs Jūsų kraujo giminaičiams (įskaitant vadinamąjį QT intervalo pailgėjimą, matomą elektrokardiogramoje (EKG)); taip pat pasakykite gydytojui, jei vartojate kitų vaistų, kurie gali sukelti ar pasunkinti šiuos EKG pokyčius;
- Jūsų kraujospūdis yra padidėjęs ar sumažėjęs, sergate širdies ir kraujagyslių liga. Jūsų gydytojas turės reguliariai matuoti Jūsų kraujospūdį;
- dėl sumažėjusio kraujospūdžio stojantis atsiranda svaigulys, jis gali būti apalpimo priežastimi;
- Jums ar Jūsų kraujo giminaičiams yra buvę kraujo krešulių, nes šizofrenijai gydyti skirti vaistai siejami su krešulių atsiradimu;
- Jus buvo ištikęs insultas, ypač jei esate vyresnio amžiaus, ar žinote, jog Jums yra kitų insulto rizikos veiksnių. Jei atsirastų bet kokių insulto požymių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- Jums yra demencija (atminties ir kitų protinių funkcijų pablogėjimas), ypač jei esate vyresnio amžiaus;
- sergate Parkinsono liga;
- sergate cukriniu diabetu arba Jums yra cukrinio diabeto rizikos veiksnių (pvz., nutukimas, cukriniu diabetu serga Jūsų kraujo giminaitis). Vartojant Reagila, gali didėti cukraus kiekis kraujyje, todėl Jūsų gydytojas turės reguliariai tikrinti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra tokie: stiprus troškulys, gausus šlapinimasis, padidėjęs apetitas ir silpnumo jutimas);
- Jums yra buvę traukulių (priepuolių) ar epilepsija.

Kūno svorio padidėjimas

Vartojant Reagila gali reikšmingai padidėti kūno svoris, tai gali turėti įtakos sveikatai. Todėl Jūsų gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kūno svorį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams, kadangi duomenų apie vartojimą šiems pacientams nėra.

Kiti vaistai ir Reagila

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurių vaistų kartu su Reagila vartoti negalima (žr. skirsnį „Reagila vartoti negalima“).

Reagila vartojant kartu su kai kuriais kitais vaistais, gali prireikti keisti Reagila ar kitų vaistų dozes. Tokie yra vaistai, skiriami:

- širdies ligoms gydyti (pvz., digoksinas, verapamilis, diltiazemas);
- kraujo krešumą mažinantys (kraują skystinantys vaistai, pvz., dabigatranas);

- bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti (pvz., eritromicinas);
- grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti (flukonazolas).

Reagila reikia atsargiai vartoti kartu su kitais psichiką veikiančiais vaistais.

Reagila vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Vartodami Reagila, negerkite greipfrutų sulčių.

Vartodami Reagila, venkite alkoholio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo Reagila metu privalo naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Net ir baigus gydymą būtina naudoti patikimas kontracepcijos priemones dar mažiausiai 10 savaičių po Reagila paskutiniosios dozės pavartojimo, nes vaistas dar kurį laiką cirkuliuos Jūsų kraujyje po to, kai pavartosite paskutinąją dozę.

Nėštumas

Nėštumo metu nevartokite šio vaisto, nebent jį vartoti skyrė Jūsų gydytojas.

Jeigu Jūsų gydytojas nusprendžia, jog Jums reikia vartoti šio vaisto nėštumo metu, gimus kūdikiui gydytojas jį atidžiai stebės, kadangi motinų, paskutiniojo nėštumo trimestro (paskutiniųjų trijų mėnesių) laikotarpiu vartojusių šio vaisto, naujagimiams gali pasireikšti tokie simptomai:

- drebulys, raumenų stingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, azitacija, kvėpavimo sutrikimai ir apsunkintas žindymas.

Jei Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių požymių, pasakykite gydytojui.

Žindymas

Jei vartojate Reagila, kūdikio nežindykite, nes negalima atmesti rizikos kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yra nedidelė ar vidutinė rizika, jog šis vaistas gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartojant šio vaisto, gali atsirasti mieguistumas, svaigulys ir regos sutrikimų (žr. 4 skyrių). Nevairuokite ir nevaldykite pavojingų įrankių ar mechanizmų, kol nebūsime visiškai tikri, jog gydymas vaistu netrikdo šių gebėjimų.

Reagila burnoje disperguojamų tablečių sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto burnoje disperguojamoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Reagila

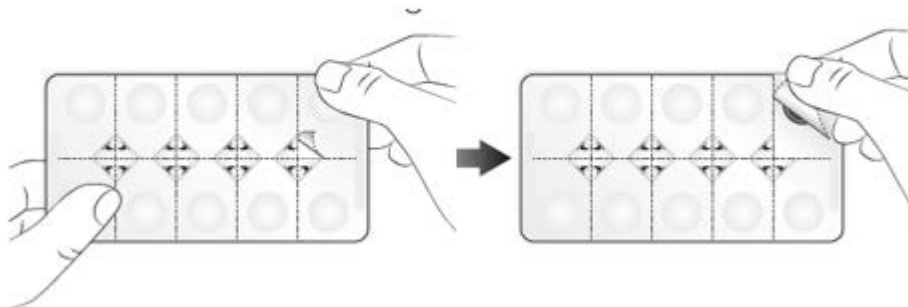
Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1,5 mg vieną kartą per parą, vartojama per burną. Vėliau gydytojas gali lėtai palaipsniui keisti dozę po 1,5 mg, atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą. Didžiausia dozė turi būti ne didesnė kaip 6 mg vieną kartą per parą.

Reagila vartokite kasdien tuo pačiu metu valgydami arba nevalgę.

Lizdinę plokštelę atverkite prieš pat vartojimą. Vieną atskirą lizdinės plokštelės dalį reikia per perforuotą liniją atplėšti nuo lizdinės plokštelės. Nulupkite folijos plėvelę ir išimkite tabletę.

Neišstumkite tabletes per lizdinės plokštelės foliją, nes galite pažeisti tabletę.



Sausomis rankomis atvėrę lizdinę plokštelę, iš karto paaimkite disperguojamą tabletę ir ją visą pasidėkite ant liežuvio. Tabletę greit ištirpins seilės. Tabletės nenurykite visos ir jos nekratykite, palaukite, kol ji visiškai ištirps burnoje.

Arba tabletę galima ištirpinti stiklinėje vandens ir susidariusią suspensiją išgerti. Tokiu atveju stiklinės turinį reikia gerai išmaišyti, kad neliktų neištirpusių dalelių.

Jei prieš pradėdami vartoti Reagila vartojate kitų vaistų šizofrenijai gydyti, Jūsų gydytojas nuspręs, ar pastarųjų vaistų vartojimą nutraukti staiga ar palaipsniui, o taip pat paskirs reikiamą kariprazino dozę. Jūsų gydytojas taip pat pasakys, kaip elgtis, norint vietoje Reagila pradėti vartoti kito vaisto.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi

Jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla stipriai sutrikusi, Reagila gali Jums netikti. Pasitarkite su gydytoju.

Senyviems pacientams

Jūsų gydytojas atidžiai parinks Jums tinkamiausią dozę.

Reagila negalima vartoti senyvo amžiaus pacientams, sergantiems demencija (atminties praradimu).

Ką daryti pavartojus per didelę Reagila dozę?

Jei pavartojote didesnę Reagila dozę nei rekomendavo gydytojas arba, pavyzdžiui, per klaidą vaisto pavartojo vaikas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę; kartu pasiimkite šio vaisto pakuotę. Dėl sumažėjusio kraujospūdžio Jūs galite pajusti svaigulį ar neįprastą širdies plakimą, mieguistumą, nuovargį arba gali atsirasti nenormalių kūno judesių ir tapti sunku stovėti ar vaikščioti.

Pamiršus pavartoti Reagila

Jei pamiršote pavartoti vaisto, išgerkite jo dozę tuoj pat, kai tik prisiminsite. Tačiau, jei jau artėja laikas gerti kitą dozę, praleiskite užmirštąją dozę ir vaisto vartokite įprasta tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei praleidote dvi ar daugiau dozių, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Reagila

Jei nustosite vartoti šio vaisto, jo poveikis išnyks. Net jeigu jaučiatės geriau, nepasitarę su gydytoju nekeiskite Reagila paros dozės ir nenutraukite jo vartojimo, nes ligos simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kuriuos iš šių simptomų:

- sunki alerginė reakcija, pasireiškianti karščiavimu, burnos, veido, lūpų ar liežuvio patinimu, dusuliu, niežuliu, odos bėrimu ir kartais kraujospūdžio sumažėjimu (*retas šalutinis poveikis*);
- karščiavimas, prakaitavimas, raumenų sustingimas ir apsnūdimas ar mieguistumas. Tai gali būti būklės, vadinamos neuroleptiniu piktybiniu sindromu, požymiai (*jo dažnis nežinomas*);
- nepaaiškinamas raumenų skausmas, mėšlungis ar raumenų silpnumas. Tai gali būti raumenų pažaidos, galinčios sukelti labai sunkų inkstų veiklos sutrikimą, požymiai (*retas šalutinis poveikis*);
- požymiai, susiję su kraujo krešuliais venose, ypač kojų venose (simptomai yra tokie: kojos patinimas, skausmas ir paraudimas), kurie gali kraujagyslėmis patekti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą ir kvėpavimo pasunkėjimą (*dažnis nežinomas*);
- jausmai arba mintys apie savižalą ar savižudybę, bandymas nusižudyti (*nedažnas šalutinis poveikis*).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimastingumo jausmas ir negalėjimas nustyti vietoje
- parkinsonizmas: tai medicininė sąvoka, apibūdinanti daugelį simptomų, įskaitant sumažėjusius ar sulėtėjusius kūno judesius, sulėtėjusį mąstymą, galūnių trūkstelėjimus bandant jas sulenkti („dantračio“ fenomenas), velkamuosius žingsnius, drebulį, skurdžią veido mimiką, raumenų stingumą, seilėtekį

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nerimas
- mieguistumas, negalėjimas užmigti, nenormalūs sapnai, košmarai, vaikščiojimas miegant
- svaigulys
- nevalingi sukamieji judesiai ir keistos kūno pozos
- ekstrapiramidiniai simptomai (stiprus griežimas dantimis ar sukąsti dantys, seilėtekis, užsitęsęs mirksėjimas pastuksenus kaktą (nenormalus refleksas), judesių sutrikimas, nenormalūs liežuvio judesiai)
- neryškus matymas
- padidėjęs kraujospūdis
- greitas, nereguliarus širdies plakimas
- sumažėjęs arba padidėjęs apetitas
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas
- kūno svorio padidėjimas
- nuovargis
- galimi pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys:
 - padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
 - padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
 - pakitęs lipidų (pvz., cholesterolio ir (arba) riebalų) kiekis kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- prislėgta nuotaika
- staigus ir ryškus sumišimas
- sukimosi pojūtis
- nemalonus, sutrikęs lietimui pojūtis
- apsnūdimas, energijos stoka arba nenoras ką nors veikti
- nevalingi judesiai, dažniausiai liežuvio ar veido raumenų. Tai gali atsirasti vaisto pavartojus ir trumpiai, ir ilgai
- susilpnėjęs arba sustiprėjęs lytinis potraukis, erekcijos sutrikimas
- akių sudirginimas, padidėjęs akispūdis, susilpnėjusi rega

- akies negebėjimas prisitaikyti (sufokusuoti vaizdo) taip, kad gerai būtų matomi ir artimi, ir nutolę objektai
- sumažėjęs kraujospūdis
- pakitusi EKG, nenormalūs širdies nerviniai impulsai
- retas, nereguliarus širdies plakimas
- žagsulys
- rėmuo
- troškulys
- skausmas šlapinantis
- nenormaliai dažnas ir gausus šlapinimasis
- niežulys, bėrimas
- cukrinis diabetas
- galimi pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys:
 - o pakitęs natrio kiekis kraujyje
 - o padidėjęs gliukozės (cukraus) kiekis kraujyje, padidėjęs tulžies pigmento (bilirubino) kiekis kraujyje
 - o anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius)
 - o padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius
 - o sumažėjęs skydliaukės veiklą stimuliuojančio hormono (TTH) aktyvumas kraujyje.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- traukuliai
- atminties praradimas, negalėjimas kalbėti
- stiprios šviesos sukeltas akių diskomfortas
- akies lęšiuko padrumstėjimas, bloginantis regėjimą (katarakta)
- sunkumas nuryti
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis kraujyje, tai didina polinkį sirgti infekcinėmis ligomis
- susilpnėjusi skydliaukės veikla.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

- kepenų uždegimas (pilvo skausmas po dešiniuoju šonkaulių lanku, pageltę akys ir oda, silpnumas, karščiavimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Reagila

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tabletes laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Reagila sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kariprazinas
Reagila 1,5 mg: kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 1,5 mg kariprazino.
Reagila 3 mg: kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 3 mg kariprazino.
Reagila 4,5 mg: kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 4,5 mg kariprazino.
Reagila 6 mg: kiekvienoje burnoje disperguojamoje tabletėje yra kariprazino hidrochlorido, atitinkančio 6 mg kariprazino.
- Pagalbinės medžiagos:
Manitolis (E421), kukurūzų krakmolos, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, obuolių rūgštis (E 296), natrio stearilfumaratas (E 485), silicio dioksidas (E 551) (taip pat žr. 2 skyriuje - Reagila burnoje disperguojamos tabletės sudėtyje yra natrio).

Reagila išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Reagila 1,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
Maždaug 8 mm skersmens ir maždaug 3-4 mm storio, balta arba beveik balta, trikampė, abipus išgaubta tabletė, vienoje jos pusėje yra įspaudas „C2“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.
- Reagila 3 mg burnoje disperguojamos tabletės
Balta arba beveik balta, apvali, abipus išgaubta, 7 mm skersmens ir maždaug 3-4 mm storio tabletė, vienoje jos pusėje yra įspaudas „C3“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.
- Reagila 4,5 mg burnoje disperguojamos tabletės
Balta arba beveik balta, abipus išgaubta, keturkampė, maždaug 3-4 mm storio tabletė, kurios įstrižainės ilgis maždaug 7 mm. Vienoje jos pusėje yra įspaudas „C4“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.
- Reagila 6 mg burnoje disperguojamos tabletės
Balta arba beveik balta, ovalo formos, abipus išgaubta, 8,5 mm ilgio, 5 mm pločio ir maždaug 3-4 mm storio tabletė. Vienoje jos pusėje yra įspaudas „C1“, o kitoje pusėje įspaudų nėra.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ir 6 mg burnoje disperguojamos tabletės gali būti tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 28 arba 30 burnoje disperguojamų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien/Danmark/Deutschland/Ελλάδα/España/France/Ireland/Ísland/Italia/Κύπρος/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/Malta/Nederland/Norge/

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

**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

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

Eesti
Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsamią ir atnaujintą informaciją apie šį vaistą galite gauti išmaniuoju telefonu nuskaityę toliau ir ant išorinės dėžutės nurodytą QR kodą.

Tą pačią informaciją rasite šiuo interneto tinklalapio adresu: www.reagila.com

(QR kodas bus įtrauktas) + www.reagila.com

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.