PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 3 mg tvrdé kapsuly
Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0003 mg červene Allura AC (E 129).

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0008 mg červene Allura AC (E 129).

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0096 mg červene Allura AC (E 129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) s bielym nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 1.5“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 3“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným uzáverom a zeleným nepriehľadným telom, s potlačou bielym atramentom „GR 4.5“ na tele kapsuly . Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „3“ (približne 15,9 mm dlhá) s purpurovým nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 6“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reagila je indikovaná na liečbu schizofrénie u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kariprazínu je 1,5 mg jedenkrát denne. Následne môže byť dávka v prípade potreby pomaly zvýšená o 1,5 mg až na maximálnu dávku 6 mg denne. Podľa klinického posúdenia ošetrujúceho lekára treba zotrvať na minimálnej účinnej dávke. Pre dlhý polčas kariprazínu a jeho účinných metabolitov sa zmeny v dávkovaní plne nepremietnu do plazmy počas niekoľkých týždňov. Pacientov treba po začatí liečby kariprazínom a po každej zmene dávky sledovať pre nežiaduce reakcie a odpoveď na liečbu niekoľko týždňov (pozri časť 5.2).

Prechod z iných antipsychotík na kariprazín
Pri prechode z iného antipsychotika na kariprazín sa má zvážiť postupná krížová titrácia s postupným ukončením predošlej liečby za súčasného začatia liečby kariprazínom.

Prechod na iné antipsychotikum z kariprazínu
Pri prechode na iné antipsychotikum z kariprazínu nie je potrebná postupná krížová titrácia, liečba novým antipsychotikom sa má začať najnižšou dávkou, zatiaľ čo je liečba kariprazínom ukončená. Je potrebné vziať do úvahy, že plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov sa zníži o 50 % do ~1 týždňa (pozri časť 5.2).

Vynechaná dávka
Ak pacient vynechá dávku, má užiť vynechanú dávku čo najskôr. Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, zabudnutú dávku treba vynechať a nasledujúcu dávku užiť podľa pravidelnej schémy. Neodporúča sa užiť dvojnásobnú dávku, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Osobitná populácia

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sa neskúmali. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre medzi 5-9) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene

(Childovo-Pughovo skóre medzi 10 a 15) nebola skúmaná účinnosť a bezpečnosť kariprazínu. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Staršie osoby
Dostupné údaje u starších pacientov vo veku ≥65 rokov liečených kariprazínom nie sú dostatočné na určenie, či reagujú alebo nereagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Výber dávky pre staršieho pacienta má byť opatrnejší.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u detí a adolescentov vo veku do 18 rokov neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Reagila je určená na perorálne použitie, podáva sa raz denne v rovnaký čas s jedlom alebo bez jedla.

Dispergovateľné tablety Reagila sa môžu použiť ako alternatíva k tvrdým kapsulám Reagila u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním tvrdých kapsúl alebo ktorí uprednostňujú dispergovateľné tablety.

Pri užívaní kariprazínu sa treba vyvarovať alkoholu (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myšlienky na samovraždu a samovražedné správanie

Možnosť samovraždy (samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a dokonaná samovražda) je neoddeliteľnou súčasťou psychických chorôb a je vo všeobecnosti hlásená skoro po začiatku alebo zmene antipsychotickej liečby. Dôsledné sledovanie vysokorizikových pacientov má byť súčasťou antipsychotickej liečby.

Akatízia, nepokoj

Akatízia a nepokoj sú častými nežiaducimi reakciami na antipsychotiká. Akatízia je pohybová porucha charakterizovaná pocitom vnútorného nepokoja a neprekonateľnou potrebou byť v neustálom pohybe, a tiež činnosťami ako napr. pohupovanie počas stoja alebo sedu, zdvíhanie nôh akoby pri pochode na mieste a prekrižovanie a vyrovnávanie nôh počas sedu. Keďže kariprazín spôsobuje akatíziu a nepokoj, má sa používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí sú náchylní alebo už vykazujú symptómy akatízie. Akatízia sa rozvíja na začiatku liečby. Preto je v prvej fáze liečby potrebné starostlivé sledovanie. Prevencia zahŕňa pomalú titráciu; liečebné opatrenia zahŕňajú mierne zníženie dávky kariprazínu alebo lieky proti extrapyramídovým symptómom (EPS). Dávku možno upraviť podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

Tardívna dyskinéza je syndróm spočívajúci v potenciálne ireverzibilných, rytmických, mimovôľových pohybov, predovšetkým jazyka a/alebo tváre, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov liečených antipsychotikami. Ak sa u pacienta liečeného kariprazínom objavia znaky a symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Parkinsonova choroba

Ak sú antipsychotické lieky predpísané pacientom s Parkinsonovou chorobou, môžu prehĺbiť základnú chorobu alebo zhoršiť symptómy Parkinsonovej choroby. Lekári majú zvážiť pomer rizík a prínosov pri predpisovaní kariprazínu pacientom s Parkinsonovou chorobou.

Očné symptómy/katarakta

V predklinických skúšaniach kariprazínu bola zaznamenaná opacita šošovky / katarakta u psov (pozri časti 4.8 a 5.3). Avšak príčinná súvislosť medzi zmenami šošovky / kataraktami pozorovanými v skúšaniach na ľuďoch a použitím kariprazínu nebola stanovená. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky potenciálne súvisiace s kataraktou, by však mali byť poučení o potrebe oftalmologického vyšetrenia a prehodnotenia pokračovania v liečbe.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Potenciálne fatálny komplex symptómov označovaný ako NMS bol hlásený v súvislosti s antipsychotickou liečbou. Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, stuhnutosť svalov, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v sére, zmenený mentálny stav a prejavy vegetatívnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Ďalšie príznaky môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta prejavia znaky a symptómy, ktoré môžu poukazovať na NMS, alebo sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba kariprazínom sa musí ihneď ukončiť.

Záchvaty a kŕče

Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty alebo stavy, ktoré potenciálne znižujú prah vzniku záchvatov.

Starší pacienti s demenciou

Kariprazín nebol skúmaný u starších pacientov s demenciou a jeho použitie u starších pacientov s demenciou sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika celkovej mortality.

Riziko cerebrovaskulárnych príhod (CVP)

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách na populáciách pacientov s demenciou s niektorými atypickými antipsychotikami bolo zaznamenané približne 3-násobné zvýšenie rizika CVP. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nemožno vylúčiť pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Kardiovaskulárne choroby

Zmeny krvného tlaku
Kariprazín môže spôsobovať ortostatickú hypotenziu, ako aj hypertenziu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba, ktorá ich predisponuje na zmeny tlaku krvi. Tlak krvi sa má monitorovať.

Zmeny na elektrokardiograme (EKG)
U pacientov liečených antipsychotikami sa môže objaviť predĺženie QT intervalu.
Pri kariprazíne nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebom v klinických štúdiách zameraných na sledovanie predĺženia QT (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách bolo pri kariprazíne zaznamenaných iba niekoľko nezávažných prípadov predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba alebo ktorí majú v rodinnej anamnéze predĺženie QT intervalu a u pacientov liečených liekmi, ktoré môžu spôsobovať predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1).

Venózny tromboembolizmus (VTE)
Prípady VTE boli hlásené pri antipsychotických liekoch. Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, všetky možné rizikové faktory pre VTE sa majú identifikovať pred a počas liečby kariprazínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

U pacientov s potvrdenou diagnózou diabetes mellitus alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus (napr. obezita, rodinná anamnéza diabetu), ktorí začínajú liečbu atypickými antipsychotikami, sa majú monitorovať sérové hladiny glukózy. V klinických štúdiách boli pri kariprazíne hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s glukózou (pozri časť 5.1).

Zmena hmotnosti

Pri použití kariprazínu bol pozorovaný významný nárast hmotnosti. Pacienti majú pravidelne sledovať svoju hmotnosť (pozri časť 4.8).

Súbežná liečba stredne silnými inhibítormi CYP3A4

Súbežné podávanie kariprazínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu celkovej expozície kariprazínu. Odporúča sa monitorovanie individuálnej odpovede a znášanlivosti a v prípade potreby sa má dávka kariprazínu (dočasne) znížiť, aby sa zohľadnilo potenciálne zvýšenie expozície (pozri časť 4.5).

Pomocné látky so známym účinkom

Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť kariprazín

Metabolizmus kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), je sprostredkovaný hlavne CYP3A4 s menším prispením CYP2D6.

Inhibítory CYP3A4
Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, spôsobil dvojnásobné zvýšenie plazmatickej expozície pre celkový kariprazín (kariprazín vrátane jeho aktívnych metabolitov) počas krátkodobého (4-dňového) súbežného podávania, či už sa zvažujú neviazané alebo neviazané+viazané podiely.
Z dôvodu dlhého polčasu rozpadu aktívnych zložiek kariprazínu možno predpovedať ďalšie zvýšenie plazmatickej expozície celkového kariprazínu pri dlhodobom súbežnom podávaní. Súbežné podávanie kariprazínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistát, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín (500 mg dvakrát denne), stredne silný inhibítor CYP3A4, spôsobil v priemere 1,4-násobné (rozmedzie 1,03- až 2,32-násobné) zvýšenie plazmatickej expozície celkového kariprazínu po 3 týždňoch súbežného podávania. Preto sa počas obdobia súbežného podávania kariprazínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. erytromycínom, flukonazolom, diltiazemom, verapamilom) odporúča monitorovanie individuálnej odpovede a znášanlivosti a v prípade potreby sa má dávka kariprazínu (dočasne) znížiť, aby sa zohľadnilo potenciálne zvýšenie expozície. Kvôli dlhému polčasu kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov sa začatie alebo ukončenie liečby stredne silným inhibítorom CYP 3A4 alebo zmena dávky plne prejaví na hladinách liečiva v plazme až po niekoľkých týždňoch.

U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie a odpoveď na liečbu niekoľko týždňov po začatí alebo ukončení podávania interagujúceho lieku alebo po každej zmene dávky kariprazínu.

Je potrebné sa vyhnúť pitiu grapefruitového džúsu.

Induktory CYP3A4
Súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 môže spôsobiť výrazné zníženie expozície celkového kariprazínu, preto súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), bosentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilín) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory CYP2D6
Cesta sprostredkovaná CYP2D6 zohráva iba malú úlohu pri metabolizme kariprazínu, hlavná cesta je prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibítory CYP2D6 preto pravdepodobne nemajú klinicky významný účinok na metabolizmus kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvňovať iné lieky

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)
Kariprazín je *in vitro* inhibítorom P-gp pri jeho teoretickej maximálnej črevnej koncentrácii. Klinické dôsledky tohto účinku nie sú úplne jasné, ale použitie P-gp substrátov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. dabigatran a digoxín môže vyžadovať ďalšie monitorovanie a úpravu dávky.

Hormonálna antikoncepcia
V štúdii liekových interakcií nemala 28-dňová liečba kariprazínom v dávke 6 mg denne žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel).

Farmakodynamické interakcie

Vzhľadom na účinky kariprazínu na centrálny nervový systém sa má Reagila používať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálne pôsobiacimi liekmi a alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia byť upozornené, aby sa počas liečby Reagilou vyvarovali otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby Reagilou a ešte najmenej 10 týždňov po poslednej dávke tohto lieku používať vysoko účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití kariprazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane vývojových malformácií u potkanov (pozri časť 5.3).

Reagila sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Po ukončení liečby kariprazínom sa má antikoncepcia používať až počas najmenej 10 týždňov z dôvodu pomalej eliminácie aktívnych zložiek.

U novorodencov vystavených antipsychotikám (vrátane kariprazínu) počas tretieho trimestra gravidity je riziko nežiaducich účinkov, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných symptómov, ktorých závažnosť a trvanie po pôrode sa môžu líšiť. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, tremoru, somnolencie, respiračnej tiesne alebo porúch prijímania potravy. Závažnosť týchto komplikácia bola rozličná; zatiaľ čo v niektorých prípadoch symptómy spontánne vymizli, v iných

prípadoch si novorodenci vyžadovali starostlivosť na jednotke intenzívnej starostlivosti a predĺženú hospitalizáciu. Novorodenci sa preto sa majú dôsledne monitorovať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kariprazín alebo jeho hlavné aktívne metabolity vylučujú do materského mlieka. Kariprazín a jeho metabolity sa počas laktácie vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Počas liečby kariprazínom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Účinok kariprazínu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. V štúdiách na potkanoch boli pozorované nižšie indexy fertility a počatia u samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kariprazín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú postupovať opatrne pri obsluhovaní nebezpečných strojov, vrátane motorových vozidiel, až dokým si nie sú dostatočne istí, že liečba Reagilou na nich nevplýva nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions, ADR) spôsobené kariprazínom pri dávke v rozmedzí 1,5-6 mg boli akatízia (19 %) a parkinsonizmus (17,5 %). Väčšina prípadov bola miernej až strednej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR zistené na základe dát zozbieraných zo štúdií kariprazínu pri schizofrénii sú uvedené podľa triedy orgánového systému a preferovaného termínu v tabuľke 1.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu, a to zostupne od najčastejších, s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce liekové reakcie vyskytujúce sa u pacientov so schizofréniou

MedDRA trieda orgánového systému	**Veľmi časté (≥1/10)**	**Časté (≥1/100 až <1/10)**	**Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)**	**Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)**	**Neznáma frekvencia**
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia Eozinofília	Neutropénia	
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného systému			Pokles hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	Hypotyreóza	

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy		Dyslipidémia Zvýšenie hmotnosti Znížená chuť do jedla Zvýšená chuť do jedla	Abnormálna hladina sodíka v krvi Diabetes mellitus Zvýšenie glukózy v krvi		
Psychické poruchy		Poruchy spánku[1] Úzkosť	Samovražedné správanie Delírium Depresia Znížené libido Zvýšené libido Erektilná dysfunkcia		
Poruchy nervového systému	Akatízia[2] Parkinsonizmus[3]	Sedácia Závrat Dystónia[4] Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy[5]	Tardívna dyskinéza Dyskinéza[6] Dyzestézia Letargia	Kŕče/záchvaty Amnézia Afázia	Neuroleptický malígny syndróm
Poruchy oka		Rozmazané videnie	Zvýšenie vnútroočného tlaku Porucha akomodácie Znížená ostrosť videnia Podráždenie oka	Katarakta Fotofóbia	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Poruchy srdca		Tachyarytmia	Poruchy srdcového vedenia Bradyarytmia Predĺženie QT na EKG zázname Abnormálna T vlna na EKG zázname		
Poruchy ciev		Hypertenzia	Hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy,			Čkanie		

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
hrudníka a mediastína					
Gastrointestinálne poruchy		Vracanie Nauzea Zápcha	Gastroezofageálna refluxná choroba	Dysfágia	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi		Toxická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus Vyrážka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi		Rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest			Dyzúria Polakizúria		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					Novorodenecký abstinenčný syndróm (pozri časť 4.6)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Smäd		

[1]Poruchy spánku: insomnia, abnormálne sny/nočné mory, porucha cirkadiálneho spánkového rytmu, dyssomnia, hypersomnia, počiatočná insomnia, stredná insomnia, nočné mory, porucha spánku, somnambulizmus, terminálna insomnia
[2]Akatízia: akatízia, psychomotorická hyperaktivita, nepokoj
[3]Parkinsonizmus: akinéza, bradykinéza, bradyfrénia, rigidita (stuhnutosť ozubeného kolesa), extrapyramídová porucha, porucha chôdze, hypokinéza, stuhnutosť kĺbov, tremor, hypomímia (maskovitá tvár), stuhnutosť svalov, muskuloskeletálna stuhnutosť, stuhnutosť šije, parkinsonizmus
[4]Dystónia: blefarospazmus, dystónia, svalové napätie, oromandibulárna dystónia, torticollis, trizmus
[5]Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy: porucha rovnováhy, bruxizmus, slintanie, dyzartria, porucha chôdze, abnormálny glabelárny reflex, hyporeflexia, porucha pohybu, syndróm nepokojných nôh, hypersekrécia slín, porucha pohybu jazyka
[6]Dyskinéza: choreoatetóza, dyskinéza, úškrn, okulogyrická kríza, protrúzia jazyka

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zakalenie šošovky/Katarakta
Vznik katarakty bol pozorovaný v predklinických štúdiách kariprazínu (pozri časť 5.3). Preto bol vznik katarakty starostlivo sledovaný pomocou vyšetrenia štrbinovým svetlom v klinických skúšaniach a pacienti s existujúcou kataraktou boli vylúčení. Počas vývojového klinického programu kariprazínu týkajúceho sa schizofrénie bolo hlásených niekoľko prípadov katarakty, charakterizovaných miernym

zakalením šošovky, bez poškodenia videnia (13/3192; 0,4 %). Niektorí z týchto pacientov mali mätúce faktory. Najčastejším hláseným okulárnym nežiaducim účinkom bolo rozmazané videnie (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazín: 22/2048; 1,1 %).

Extrapyramídové symptómy (EPS)
V krátkodobých štúdiách bol výskyt EPS pozorovaný v 27 %; 11,5 %; 30,7 % resp. v 15,1 % u pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Akatízia bola hlásená u 13,6 %; 5,1 %; 9,3 % a u 9,9 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Parkinsonizmus sa vyskytol u 13,6 %; 5,7 %; 22,1 % a u 5,3 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Dystónia bola pozorovaná u 1,8 %; 0,2 %; 3,6 % a u 0,7 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom.

V placebom kontrolovanej časti štúdie o dlhodobom udržaní účinku bol EPS u 13,7 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 3,0 % pacientov v skupine placeba. Akatízia bola hlásená u 3,9 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 2,0 % v skupine placeba. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 7,8 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 1,0 % v skupine placeba.

V štúdii negatívnych príznakov boli EPS zaznamenané u 14,3 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 11,7 % u pacientov liečených risperidónom. Akatízia bola hlásená u 10,0 % pacientov liečených kariprazínom a u 5,2 % v skupine risperidónu. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 5,2 % pacientov liečených kariprazínom oproti 7,4 % pacientov liečených risperidónom. Väčšina prípadov EPS bola miernej až strednej intenzity a dala sa zvládať bežnými liekmi proti EPS. Miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií súvisiacich s EPS bola nízka.

Venózna tromboembólia (VTE)
V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady VTE, vrátane prípadov pľúcnej embólie a hlbokej venóznej trombózy - frekvencia neznáma.

Zvýšenie pečeňových transamináz
Pri antipsychotickej liečbe býva často pozorované zvýšenie pečeňových transamináz (alanínaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]). V klinických štúdiách s kariprazínom bol výskyt nežiaducich reakcií na zvýšenie ALT, AST 2,2 % u kariprazínu; 1,6 % u risperidónu a 0,4 % u placebom liečených pacientov. Žiaden z pacientov liečených kariprazínom nemal žiadne poškodenie pečene.

Zmeny telesnej hmotnosti
V krátkodobých štúdiách boli v skupine kariprazínu mierne väčšie zvýšenia telesnej hmotnosti v porovnaní so skupinou placeba; 1 kg, resp. 0,3 kg. V dlhodobej štúdii udržiavania účinku sa nevyskytli klinicky významné zmeny telesnej hmotnosti od začiatku štúdie po jej ukončenie (1,1 kg u kariprazínu a 0,9 kg u placeba). Počas otvorenej fázy skúšania počas 20 týždňov liečby kariprazínom, sa vyskytol potenciálne klinicky významný (PCS) prírastok telesnej hmotnosti (definovaný ako prírastok o ≥ 7%) u 9,0 % pacientov, zatiaľ čo počas dvojito zaslepenej fázy 9,8 % pacientov, ktorí pokračovali v liečbe kariprazínom, malo PCS prírastok telesnej hmotnosti oproti 7,1 % pacientov, ktorí boli randomizovaní v placebo skupine po 20-týždňovej otvorenej liečbe kariprazínom. V štúdii negatívnych príznakov bol prírastok telesnej hmotnosti - 0,3 kg u kariprazínu a + 0,6 kg v skupine risperidónu a PSC prírastok telesnej hmotnosti bol pozorovaný u 6 % v skupine kariprazínu oproti 7,4 % v skupine risperidónu.

Predĺženie QT
Pri kariprazíne nebolo v klinickej štúdii určenej na posúdenie predĺženia QT intervalu zistené žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). V iných klinických štúdiách bolo u kariprazínu hlásených len niekoľko nezávažných predĺžení QT intervalu. Počas dlhodobej otvorenej liečebnej fázy, 3 pacienti (0,4 %) mali QTcB > 500 ms, z ktorých jeden mal aj QTcF > 500 ms. Zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote sa pozorovalo u 7 pacientov (1 %) pre QTcB a u 2 pacientov (0,3 %) pre QTcF. V dlhodobom skúšaní udržania účinku bolo počas otvorenej fázy pozorované zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote u 12 pacientov (1,6 %) pre QTcB a u 4 pacientov (0,5 %) pre QTcF. Počas dvojito zaslepenej liečebnej fázy sa zvýšenie o > 60 ms oproti

východiskovej hodnote pre QTcB pozorovalo u 3 pacientov liečených kariprazínom (3,1 %) a 2 pacientov liečených placebom (2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Náhodné akútne predávkovanie (48 mg/deň) bolo hlásené u jedného pacienta. U tohto pacienta sa vyskytla ortostáza a sedácia. Pacient sa plne zotavil v ten istý deň.

Manažment predávkovania

Manažment predávkovania sa má sústrediť na podpornú terapiu, vrátane zabezpečenia adekvátnej priechodnosti dýchacích ciest, okysličenia a ventilácie a manažmentu symptómov. Má sa ihneď začať s kardiovaskulárnym monitorovaním, vrátane kontinuálneho sledovania elektrokardiogramu pre možné arytmie. V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa majú podať anticholínergické lieky. Keďže kariprazín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza s najväčšou pravdepodobnosťou nebude účinná pri manažmente predávkovania. Starostlivý dohľad a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient nezotaví.
Kariprazín nemá špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX15

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku kariprazínu nie je celkom známy. Avšak terapeutický účinok kariprazínu možno sprostredkovane vysvetliť kombináciou čiastočného agonistického pôsobenia na receptory dopamínu D_3, D_2 (hodnoty Ki 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v danom poradí) a serotonínu 5-HT_{1A} (hodnoty Ki 1,4-2,6 nM), a antagonistického pôsobenia na receptory serotonínu 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} a histamínové H_1 receptory (hodnoty Ki 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v danom poradí). Afinita kariprazínu na receptory serotonínu 5-HT_{2C} a adrenergné α1 receptory je nízka (hodnoty Ki 134 nM a 155 nM, v danom poradí). Kariprazín nemá zjavnú afinitu k cholinergným muskarínovým receptorom (IC_{50} > 1 000 nM). Dva hlavné aktívne metabolity, dezmetylkariprazín a didezmetylkariprazín, majú *in vitro* podobnú väzbu na receptory a funkčný profil pôsobenia ako materské liečivo.

Farmakodynamické účinky

Predklinické štúdie *in vivo* preukázali, že kariprazín obsadzuje receptory D_3 v podobnom rozsahu ako receptory D_2 pri farmakologicky účinných dávkach. Obsadzovanie mozgových dopamínových receptorov D_2 a D_3 (s prednostným obsadzovaním v oblastiach s vyššou expresiou D_3) bolo závislé od dávky u pacientov so schizofréniou v rámci terapeutického rozmedzia dávok kariprazínu počas 15 dní.

Účinky kariprazínu na QT interval boli skúmané u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou. Hodnotenia elektrokardiogramov odvodené z Holterovho monitoru boli získané od 129 pacientov počas dvanásťhodinových časových úsekov pri východiskovom a rovnovážnom stave. Nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu pri supraterapeutických dávkach (9 mg/deň alebo

18 mg/deň). U žiadneho pacienta liečeného kariprazínom nebolo v štúdii zaznamenané zvýšenie QTc ≥ 60 ms od východiskového stavu, ani sa nezaznamenalo QTc > 500 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť pri krátkodobom používaní
Účinnosť kariprazínu pri liečbe akútnej schizofrénie bola sledovaná v troch multicentrických, medzinárodných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 6-týždňových štúdiách, ktoré zahŕňali 1754 pacientov vo veku od 18 do 60 rokov. Primárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň v celkovom skóre na škále pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) a sekundárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň na hodnotiacej škále klinických globálnych dojmov – závažnosť (Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)), skóre vo všetkých štúdiách akútnej schizofrénie. V medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s pevnými dávkami 1,5; 3,0 a 4,5 mg kariprazínu a 4,0 mg risperidónu na zistenie citlivosti vykázali všetky dávky kariprazínu a aktívnej kontroly štatisticky významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V inej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s pevnými dávkami 3,0 mg, a 6,0 mg kariprazínu a 10 mg aripiprazolu na zistenie citlivosti vykázali ako kariprazín, tak aktívna kontrola štatisticky významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V tretej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s fixnými/flexibilnými dávkami 3,0-6,0 a 6,0-9,0 mg kariprazínu vykázali obe skupiny kariprazínu štatisticky významné zlepšenie.
Výsledky pre primárny ukazovateľ merania sú uvedené v Tabuľke 2 nižšie. Výsledky pre sekundárny ukazovateľ merania (škála klinických globálnych dojmov – CGI) a ďalšie koncové body podporovali primárny ukazovateľ.

Tabuľka 2. Zmena celkového skóre PANSS od východiskovej hodnoty do 6. týždňa v štúdiách na akútne zhoršenie schizofrénie - ITT populácia

	Stred východiskovej hodnoty ± SD	**Zmena LS stred (SE)**	**Zmena pri liečbe oproti placebu (95% CI)**	**P-hodnota**
Celkové PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	–13,29 (1,82)	—	—
Kariprazín 1,5 mg/deň	97,1 ± 9,13	–21,27 (1,77)	–7,97 (–12,94, –3,01)	**0,0017**
Kariprazín 3 mg/deň	97,2 ± 8,66	–21,45 (1,74)	–8,16 (–13,09, –3,22)	**0,0013**
Kariprazín 4,5 mg/deň	96,7 ± 9,01	–23,77 (1,74)	–10,48 (–15,41, –5,55)	**< 0,0001**
Risperidón 4 mg/deň	98,1 ± 9,50	–29,27 (1,74)	–15,98 (–20,91, –11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	–14,3 (1,5)	—	—
Kariprazín 3 mg/deň	96,1 ± 8,7	–20,2 (1,5)	–6,0 (–10,1, –1,9)	**0,0044**
Kariprazín 6 mg/deň	95,7 ± 9,4	–23,0 (1,5)	–8,8 (–12,9, –4,7)	**< 0,0001**
Aripiprazol 10 mg/deň	95,6 ± 9,0	–21,2 (1,4)	–7,0 (–11,0, –2,9)	< 0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	–16,0 (1,6)	—	—
Kariprazín 3 až 6 mg/deň	96,3 ± 9,3	–22,8 (1,6)	–6,8 (–11,3, –2,4)	**0,0029**
Kariprazín 6 až 9 mg/deň	96,3 ± 9,0	–25,9 (1,7)	–9,9 (–14,5, –5,3)	**< 0,0001**

CI = interval spoľahlivosti (confidence interval); ITT = zámer vyliečenia (intent to treat); LS stred = stredná hodnota pri regresii najmenších štvorcov (least squares mean); PANSS = škála pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale).
* v porovnaní s placebom

Účinnosť pri dlhodobom používaní
Účinnosť kariprazínu pri udržiavaní antipsychotického účinku bolo skúmané v randomizovanej, abstinenčnej, dlhodobej klinickej štúdii. Celkovo 751 pacientov s akútnymi príznakmi schizofrénie užívalo kariprazín v dávke 3-9 mg/deň počas 20 týždňov, z čoho 337 pacientom boli podávané dávky v rozsahu 3 alebo 6 mg/deň. Stabilizovaní pacienti boli následne dvojito zaslepeným spôsobom randomizovaní na podávanie fixnej dávky kariprazínu (n=51) alebo placeba (n=51) počas až 72 týždňov. Primárnym ukazovateľom štúdie bol čas do relapsu. Na konci štúdie bol relaps symptómov schizofrénie 49,0 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo, oproti 21,6 % u pacientov, ktorým bol podávaný kariprazín. Čas do relapsu (92 oproti 326 dňom – na základe 25. percentilu) bol preto výrazne dlhší v skupine liečenej kariprazínom ako v placebo skupine (p=0,009).

Účinnosť u prevažne negatívnych symptómov schizofrénie
Účinnosť kariprazínu v liečbe prevažne negatívnych príznakov schizofrénie bola skúmaná v 26-týždňovej, multicentrickej, dvojito-zaslepenej a aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Kariprazín (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4,5 mg) bol porovnávaný s risperidónom (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4 mg) u pacientov s pretrvávajúcimi prevládajúcimi negatívnymi symptómami schizofrénie (n=461). 86 % pacientov bolo mladších ako 55 rokov, 54 % z nich bolo mužov.

Pretrvávajúce prevládajúce negatívne symptómy boli definované ako symptómy trvajúce počas aspoň 6 mesiacov s vysokou úrovňou negatívnych symptómov a nízkou úrovňou pozitívnych príznakov [skóre faktorov PANSS pre negatívne symptómy ≥ 24, skóre ≥ 4 v najmenej 2 z 3 položiek škály PANSS (N1: plochý afekt, N4: avolícia a N6: chudobná reč) a skóre faktorov PANSS pre pozitívne symptómy ≤ 19]. Pacienti so sekundárnymi negatívnymi príznakmi, ako stredne závažné až závažné depresívne symptómy, a klinicky relevantným parkinsonizmom (EPS) boli zo štúdie vylúčení.

V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene od východiskového stavu pre primárny ukazovateľ účinnosti, PANSS skóre faktorov pre negatívne symptómy (PANSS-FSNS) (p< 0,001). Avšak, štatisticky významný rozdiel (p=0,002) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 14. týždňa ďalej (Tabuľka 3). V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene parametra sekundárnej účinnosti od východiskovej hodnoty, celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) (p< 0,001). Avšak, štatisticky významný rozdiel (p< 0,001) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 10. týždňa ďalej (Tabuľka 3).
Rozdiely na škálach závažnosť klinických globálnych dojmov (CGIS) (p=0,005) a zlepšenia (p< 0,001) ako aj miera odpovede PANSS-FSNS (PANSS FSNS ≥ 30 % zlepšenie v týždni 26; p=0,003) podporovali zistenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 3 Súhrn výsledkov štúdie RGH-188-005

Parameter účinnosti	**kariprazín stred LS**	**risperidón stred LS**	**Očakávaný rozdiel v liečbe**	**95 %CI**	**P-hodnota**
PANSS-FSNS východisková hodnota	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS v 26. týždni	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS CfB po 26. týždeň	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) východisková hodnota	48,8	48,2	-	-	-
Celkové PSP v 26. týždni	64,0	59,7	-	-	-
Celkové PSP CfB po 26. týždeň	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = zmena od východiskovej hodnoty

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kariprazínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe schizofrénie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kariprazín má dva farmakologicky aktívne metabolity s podobnou aktivitou ako kariprazín, dezmetylkariprazín (DCAR) a didezmetylkariprazín (DDCAR). Expozícia celkovému kariprazínu (súčtu kariprazínu + DCAR a DDCAR) dosahuje 50 % expozície v rovnovážnom stave po ~1 týždni denného dávkovania, pričom 90 % rovnovážneho stavu sa dosahuje po 3 týždňoch. Expozícia DDCAR v rovnovážnom stave je približne dvoj až trojnásobne vyššia ako expozícia kariprazínu, a expozícia DCAR je približne 30 % expozície kariprazínu.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť kariprazínu je neznáma. Kariprazín sa dobre absorbuje po perorálnom podaní. Po podaní viacerých dávok sa najvyššia plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov zvyčajne dosiahne približne po 3-8 hodinách od podania. Podanie jednorazovej dávky 1,5 mg kariprazínu spoločne s jedlom s vysokým obsahom tuku (900 až 1 000 kalórií) významne neovplyvnilo C_{max} alebo AUC kariprazínu ($AUC_{0-\infty}$ zvýšené o 12 %, C_{max} znížené o < 5 % pri podaní s jedlom oproti podaniu na lačno). Účinok jedla na expozíciu metabolitom DCAR a DDCAR bol taktiež minimálny.
Kariprazín možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol zrejmý distribučný objem (V/F) 916 l pre kariprazín, 475 l pre DCAR a 1 568 l pre DDCAR, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa vo veľkej miere (96 až 97 % pre CAR; 94 až 97 % pre DCAR a 92 až 97 % pre DDCAR) viažu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Metabolizmus kariprazínu zahŕňa demetyláciu (DCAR a DDCAR), hydroxyláciu (hydroxid kariprazínu, HCAR) a kombináciu demetylácie a hydroxylácie (hydroxyid dezmetylkariprazínu, HDCAR a hydroxid didezmetylkariprazínu, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR a HDDCAR sú následne biotransformované na ich zodpovedajúce sulfátové a glukuronidové konjugáty. Ďalší metabolit, kyselina dezdichlorofenyl-piperacín-kariprazínu (DDCPPCAR) vzniká dealkyláciou a následnou oxidáciou kariprazínu.
Kariprazín je metabolizovaný CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DCAR a HCAR. DCAR je ďalej metabolizovaný cez CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DDCAR a HDCAR. DDCAR je ďalej metabolizovaný CYP3A4 na HDDCAR.

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú substráty P-glykoproteínu (P-gp), organického polypeptidu 1B1 a 1B3 transportujúceho anióny (organic anion transporting polypeptide - OATP1B1 a OATP1B3), a proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP). To naznačuje, že interakcia kariprazínu s inhibítormi P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP je nepravdepodobná.

Eliminácia

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa eliminujú predovšetkým pečeňovým metabolizmom. Po podaní 12,5 mg kariprazínu/deň pacientom so schizofréniou sa 20,8 % dávky vylúčilo v moči ako kariprazín a jeho metabolity.
1,2 % dávky nezmeneného kariprazínu sa vylučuje močom a 3,7 % dávky stolicou.

Priemerná hodnota terminálneho polčasu (1 až 3 dni pre kariprazín a DCAR, a 13 až 19 dní pre DDCAR) nie je výpovednou pre určenie času potrebného na dosiahnutie rovnovážneho stavu alebo zníženia plazmatickej koncentrácie po ukončení liečby. Pre manažment pacientov liečených kariprazínom je účinný polčas relevantnejší ako terminálny polčas. Účinný (funkčný) polčas je ~2 dni pre kariprazín a DCAR, 8 dní pre DDCAR a ~1 týždeň pre celkový kariprazín. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu bude postupne klesať po ukončení alebo prerušení podávania. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu klesá o 50 % po ~1 týždni a viac ako 90 %-né zníženie koncentrácie celkového kariprazínu nastáva po ~3 týždňoch.

Linearita

Po opakovanom podaní sa plazmatická expozícia kariprazínu a jeho dvoch hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), zvyšuje priamoúmerne v rozmedzí terapeutickej dávky 1,5 až 6 mg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
Populačné farmakokinetické modelovanie bolo vykonané s použitím údajov od pacientov, ktorí sa zúčastnili klinického programu so schizofréniou a kariprazínom s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, vrátane normálnej funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 90 ml/min), ako aj s miernou (CrCl 60 až 89 ml/min) a stredne závažnou (CrCl 30 až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Nebol zistený žiaden významný vzťah medzi plazmatickým klírensom kariprazínu a klírensom kreatinínu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Dvojdielna štúdia (jednorazová dávka kariprazínu 1 mg [časť A] a denná dávka kariprazínu 0,5 mg počas 14 dní [časť B] sa uskutočnila u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B). V porovnaní so zdravými jedincami mali pacienti aj s miernou aj so stredne závažnou poruchou funkcie pečene po podaní jednorazovej dávky kariprazínu 1 mg alebo 0,5 mg kariprazínu počas 14 dní expozíciu kariprazínu vyššiu približne až o 25 % (C_{max} a AUC) a približne až o 45 % nižšiu expozíciu hlavným aktívnym metabolitom, dezmetylkariprazínu a didezmetylkariprazínu.
Expozícia celkovému účinnému množstvu (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC a C_{max}) sa pri miernej až strednej poruche funkcie pečene (HI) v porovnaní so zdravými jedincami znížila o 21-22 %, resp. o 13-15 %, keď boli brané do úvahy neviazané + viazané koncentrácie, pokým po viacnásobnom podaní kariprazínu bolo u celkového neviazaného množstva vypočítané u pacientov s miernym HI 12-13 % zníženie a u pacientov so stredným HI 20-25 % zvýšenie.
U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Vek, pohlavie a rasa
V populačnej PK analýze neboli zaznamenané žiadne klinicky relevantné rozdiely v parametroch PK (AUC a C_{max} súčtu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov) vo vzťahu k veku, pohlaviu a rase. Táto analýza zahŕňala 2 844 pacientov rôznych rás, týkala sa 536 pacientov vo veku medzi 50 a 65 rokov. 933 z týchto 2 844 pacientov bolo žien (pozri časť 4.2). U pacientov starších ako 65 rokov sú údaje obmedzené.

Fajčenie
Keďže kariprazín nie je substrát pre CYP1A2, nepredpokladá sa, že by fajčenie malo vplyv na farmakokinetiku kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvniť iné lieky

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity neindukovali enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4, a neboli inhibítormi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú *in vitro* inhibítormi transportérov OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organického katiónového transportéra 2 (OCT2), a organických aniónových transportérov 1 a 3 (OAT1 a OAT3). DCAR a DDCAR neboli inhibítormi transportéru P-gp, aj keď kariprazín bol inhibítorom P-gp v tenkom čreve (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kariprazín spôsoboval bilaterálnu kataraktu a sekundárne zmeny na sietnici (odlupovanie sietnice a cystickú degeneráciu) u psov. Expozícia (AUC celkového kariprazínu) pri hladine, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky (no-observed-adverse-effect-level - NOAEL), pre okulárnu toxicitu je 4,2-násobok klinickej AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke 6 mg/deň pre človeka (maximal recommended human dose - MRHD). Zvýšená incidencia retinálnej degenerácie/atrofie bola pozorovaná u potkanov-albínov počas 2-ročnej štúdie pri klinicky významných expozíciách.

Fosfolipidóza bola pozorovaná v pľúcach potkanov, psov a myší (so zápalom alebo bez) a v kôre nadobličiek psov pri klinicky významných expozíciách. Zápal bol pozorovaný v pľúcach psov, ktorým boli podávané dávky počas 1 roka s NOAEL v AUC expozíciách 2,7- (samci) a 1,7- (samice) násobok klinickej expozície MHRD. Žiaden zápal nebol pozorovaný na konci 2-mesačného obdobia bez lieku pri expozícii 4,2-násobku klinickej expozície MRHD; zápal však pretrvával pri vyšších dávkach.

Hypertrofia kôry nadobličiek bola pozorovaná pri 4,1-násobku klinickej expozície na úrovni MRHD u potkanov (iba samice) a pri klinicky významných plazmatických koncentráciách celkového kariprazínu u myší. U psov bola pozorovaná reverzibilná hypertrofia/hyperplázia a vakuolizácia/vezikulácia kôry nadobličiek s NOAEL v 4,2-násobku klinickej expozícii pri MRHD.

U samíc potkanov bolo pozorované zníženie fertility a indexu počatia pri klinicky významných expozíciách na základe mg/m^2 plochy povrchu tela. Neboli zaznamenané žiadne účinky na fertilitu samcov pri expozícii až v 4,3-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu potkanom počas obdobia organogenézy spôsobovalo malformácie, nižšiu mieru prežitia mláďat, a spomalenie vývoja pri expozíciách lieku nižších ako pri expozícii u ľudí MRHD 6 mg/deň. U králikov spôsoboval kariprazín materskú toxicitu, nie však fetálnu, pri expozícii v 5,8-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu gravidným potkanom počas obdobia organogenézy, počas celého trvania gravidity a laktácie pri klinicky významných expozíciách viedlo k zníženiu miery postnatálneho prežitia, hmotnosti pri narodení, a telesnej hmotnosti prvej generácie mláďat po odstavení. Ďalej boli pri absencii materskej toxicity pozorované bledé, studené telá a spomalenie vývoja (nevyvinuté/nedostatočne vyvinuté renálne papily a pokles reakcie na sluchový podnet u samcov). Reprodukčný výkon prvej generácie mláďat nebol ovplyvnený; druhá generácia mláďat však mala podobné klinické príznaky a zníženú telesnú hmotnosť.

Kariprazín a jeho metabolity boli vylučované do materského mlieka potkanov počas laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Predželatinovaný (kukuričný) škrob
Stearát horečnatý

Obal kapsuly (1,5 mg kapsula)

Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

Obal kapsuly (3 mg kapsula)

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantná modrá FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)
Želatína

Obal kapsuly (4,5 mg kapsula)

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantná modrá FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)
Želatína

Obal kapsuly (6 mg kapsula)

Brilantná modrá FCF (E 133)
Červeň Allura AC (E 129)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

Atrament na potlač (čierny: 1,5 mg, 3 mg a 6 mg kapsuly)

Šelak
Čierny oxid železitý (E 172)
Propylénglykol
Hydroxid draselný

Atrament na potlač (biely: 4,5 mg kapsuly)

Šelak
Oxid titaničitý (E 171)
Propylénglykol
Simetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný, tvrdý PVC/PE/PVDC blister tepelne zatavený s tvrdou hliníkovou fóliou, zabalený v poskladanej kartónovej škatuli.

Reagila 1,5 mg a Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Škatule obsahujú 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl

Reagila 4,5 mg a Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Škatule obsahujú 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1209/001-042

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety
Reagila 3 mg dispergovateľné tablety
Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety
Reagila 6 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

Reagila 3 mg dispergovateľné tablety

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.

Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.

Reagila 6 mg dispergovateľné tablety

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety

Biela alebo takmer biela trojuholníková bikonvexná tableta. Priemer tablety je cca 8 mm a hrúbka je cca 3-4 mm.
Na jednej strane je vyryté „C2“, druhá strana je bez značenia.

Reagila 3 mg dispergovateľné tablety

Biela alebo takmer biela okrúhla bikonvexná tableta. Priemer tablety je 7 mm a hrúbka je cca 3-4 mm.
Na jednej strane je vyryté „C3“, druhá strana je bez značenia.

Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety

Biela alebo takmer biela štvorcová bikonvexná tableta. Priemer tablety je cca 7 mm a hrúbka je cca 3-4 mm.
Na jednej strane je vyryté „C4“, druhá strana je bez značenia.

Reagila 6 mg dispergovateľné tablety

Biela alebo takmer biela oválna bikonvexná tableta. Šírka tablety je 5 mm, dĺžka je 8,5 mm a hrúbka je cca 3-4 mm.
Na jednej strane je vyryté „CI“, druhá strana je bez značenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reagila je indikovaná na liečbu schizofrénie u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kariprazínu je 1,5 mg jedenkrát denne. Následne môže byť dávka v prípade potreby pomaly zvýšená o 1,5 mg až na maximálnu dávku 6 mg denne. Podľa klinického posúdenia ošetrujúceho lekára treba zotrvať na minimálnej účinnej dávke. Pre dlhý polčas kariprazínu a jeho účinných metabolitov sa zmeny v dávkovaní plne nepremietnu do plazmy počas niekoľkých týždňov. Pacientov treba po začatí liečby kariprazínom a po každej zmene dávky sledovať pre nežiaduce reakcie a odpoveď na liečbu niekoľko týždňov (pozri časť 5.2).

Prechod z iných antipsychotík na kariprazín
Pri prechode z iného antipsychotika na kariprazín sa má zvážiť postupná krížová titrácia s postupným ukončením predošlej liečby za súčasného začatia liečby kariprazínom.

Prechod na iné antipsychotikum z kariprazínu
Pri prechode na iné antipsychotikum z kariprazínu nie je potrebná postupná krížová titrácia, liečba novým antipsychotikom sa má začať najnižšou dávkou, zatiaľ čo je liečba kariprazínom ukončená. Je potrebné vziať do úvahy, že plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov sa zníži o 50 % do ~1 týždňa (pozri časť 5.2).

Vynechaná dávka
Ak pacient vynechá dávku, má užiť vynechanú dávku čo najskôr. Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, zabudnutú dávku treba vynechať a nasledujúcu dávku užiť podľa pravidelnej schémy. Neodporúča sa užiť dvojnásobnú dávku, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Osobitná populácia

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sa neskúmali. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre medzi 5-9) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre medzi 10 a 15) nebola skúmaná účinnosť a bezpečnosť kariprazínu. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Staršie osoby
Dostupné údaje u starších pacientov vo veku ≥65 rokov liečených kariprazínom nie sú dostatočné na určenie, či reagujú alebo nereagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Výber dávky pre staršieho pacienta má byť opatrnejší.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u detí a adolescentov vo veku do 18 rokov neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Reagila je určená na perorálne použitie, podáva sa raz denne v rovnaký čas s jedlom alebo bez jedla. Dispergovateľné tablety Reagila sa môžu použiť ako alternatíva k tvrdým kapsulám Reagila u pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním tvrdých kapsúl alebo ktorí uprednostňujú dispergovateľné tablety.
Dispergovateľná tableta sa má opatrne vybrať z blistra suchými rukami a ihneď položiť na jazyk, kde sa rozpustí a môže sa prehltnúť s vodou alebo bez vody.
Prípadne rozpustite tabletu vo vode a výslednú suspenziu vypite. V tomto prípade je potrebné obsah pohára dôkladne premiešať, aby sa predišlo usadzovaniu nerozpustených zvyškov.

Pri užívaní kariprazínu sa treba vyvarovať alkoholu (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).
Súbežné podávanie silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myšlienky na samovraždu a samovražedné správanie

Možnosť samovraždy (samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a dokonaná samovražda) je neoddeliteľnou súčasťou psychických chorôb a je vo všeobecnosti hlásená skoro po začiatku alebo zmene antipsychotickej liečby. Dôsledné sledovanie vysokorizikových pacientov má byť súčasťou antipsychotickej liečby.

Akatízia, nepokoj

Akatízia a nepokoj sú častými nežiaducimi reakciami na antipsychotiká. Akatízia je pohybová porucha charakterizovaná pocitom vnútorného nepokoja a neprekonateľnou potrebou byť v neustálom pohybe, a tiež činnosťami ako napr. pohupovanie počas stoja alebo sedu, zdvíhanie nôh akoby pri pochode na mieste a prekrižovanie a vyrovnávanie nôh počas sedu. Keďže kariprazín spôsobuje akatíziu a nepokoj, má sa používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí sú náchylní alebo už vykazujú symptómy akatízie. Akatízia sa rozvíja na začiatku liečby. Preto je v prvej fáze liečby potrebné starostlivé sledovanie. Prevencia zahŕňa pomalú titráciu; liečebné opatrenia zahŕňajú mierne zníženie dávky kariprazínu alebo lieky proti extrapyramídovým symptómom (EPS). Dávku možno upraviť podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

Tardívna dyskinéza je syndróm spočívajúci v potenciálne ireverzibilných, rytmických, mimovôľových pohybov, predovšetkým jazyka a/alebo tváre, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov liečených antipsychotikami. Ak sa u pacienta liečeného kariprazínom objavia znaky a symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Parkinsonova choroba

Ak sú antipsychotické lieky predpísané pacientom s Parkinsonovou chorobou, môžu prehĺbiť základnú chorobu alebo zhoršiť symptómy Parkinsonovej choroby. Lekári majú zvážiť pomer rizík a prínosov pri predpisovaní kariprazínu pacientom s Parkinsonovou chorobou.

Očné symptómy/katarakta

V predklinických skúšaniach kariprazínu bola zaznamenaná opacita šošovky / katarakta u psov (pozri časti 4.8 a 5.3). Avšak príčinná súvislosť medzi zmenami šošovky / kataraktami pozorovanými

v skúšaniach na ľuďoch a použitím kariprazínu nebola stanovená. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky potenciálne súvisiace s kataraktou, by však mali byť poučení o potrebe oftalmologického vyšetrenia a prehodnotenia pokračovania v liečbe.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Potenciálne fatálny komplex symptómov označovaný ako NMS bol hlásený v súvislosti s antipsychotickou liečbou. Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, stuhnutosť svalov, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v sére, zmenený mentálny stav a prejavy vegetatívnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Ďalšie príznaky môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta prejavia znaky a symptómy, ktoré môžu poukazovať na NMS, alebo sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba kariprazínom sa musí ihneď ukončiť.

Záchvaty a kŕče

Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty alebo stavy, ktoré potenciálne znižujú prah vzniku záchvatov.

Starší pacienti s demenciou

Kariprazín nebol skúmaný u starších pacientov s demenciou a jeho použitie u starších pacientov s demenciou sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika celkovej mortality.

Riziko cerebrovaskulárnych príhod (CVP)

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdiách na populáciách pacientov s demenciou s niektorými atypickými antipsychotikami bolo zaznamenané približne 3-násobné zvýšenie rizika CVP. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nemožno vylúčiť pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Kardiovaskulárne choroby

Zmeny krvného tlaku
Kariprazín môže spôsobovať ortostatickú hypotenziu, ako aj hypertenziu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba, ktorá ich predisponuje na zmeny tlaku krvi. Tlak krvi sa má monitorovať.

Zmeny na elektrokardiograme (EKG)
U pacientov liečených antipsychotikami sa môže objaviť predĺženie QT intervalu.
Pri kariprazíne nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebom v klinických štúdiách zameraných na sledovanie predĺženia QT (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách bolo pri kariprazíne zaznamenaných iba niekoľko nezávažných prípadov predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba alebo ktorí majú v rodinnej anamnéze predĺženie QT intervalu a u pacientov liečených liekmi, ktoré môžu spôsobovať predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1).

Venózny tromboembolizmus (VTE)
Prípady VTE boli hlásené pri antipsychotických liekoch. Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, všetky možné rizikové faktory pre VTE sa majú identifikovať pred a počas liečby kariprazínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

U pacientov s potvrdenou diagnózou diabetes mellitus alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus (napr. obezita, rodinná anamnéza diabetu), ktorí začínajú liečbu atypickými

antipsychotikami, sa majú monitorovať sérové hladiny glukózy. V klinických štúdiách boli pri kariprazíne hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s glukózou (pozri časť 5.1).

Zmena hmotnosti

Pri použití kariprazínu bol pozorovaný významný nárast hmotnosti. Pacienti majú pravidelne sledovať svoju hmotnosť (pozri časť 4.8).

Súbežná liečba stredne silnými inhibítormi CYP3A4

Súbežné podávanie kariprazínu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu celkovej expozície kariprazínu. Odporúča sa monitorovanie individuálnej odpovede a znášanlivosti a v prípade potreby sa má dávka kariprazínu (dočasne) znížiť, aby sa zohľadnilo potenciálne zvýšenie expozície (pozri časť 4.5).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje sodnú soľ glykolátu škrobu typu A a stearylfumarát sodný. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dispergovateľnej tablete, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť kariprazín

Metabolizmus kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), je sprostredkovaný hlavne CYP3A4 s menším prispením CYP2D6.

Inhibítory CYP3A4
Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, spôsobil dvojnásobné zvýšenie plazmatickej expozície pre celkový kariprazín (kariprazín vrátane jeho aktívnych metabolitov) počas krátkodobého (4-dňového) súbežného podávania, či už sa zvažujú neviazané alebo neviazané+viazané podiely.
Z dôvodu dlhého polčasu rozpadu aktívnych zložiek kariprazínu možno predpovedať ďalšie zvýšenie plazmatickej expozície celkového kariprazínu pri dlhodobom súbežnom podávaní. Súbežné podávanie kariprazínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistát, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín (500 mg dvakrát denne), stredne silný inhibítor CYP3A4, spôsobil v priemere 1,4-násobné (rozmedzie 1,03- až 2,32-násobné) zvýšenie plazmatickej expozície celkového kariprazínu po 3 týždňoch súbežného podávania. Preto sa počas obdobia súbežného podávania kariprazínu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. erytromycínom, flukonazolom, diltiazemom, verapamilom) odporúča monitorovanie individuálnej odpovede a znášanlivosti a v prípade potreby sa má dávka kariprazínu (dočasne) znížiť, aby sa zohľadnilo potenciálne zvýšenie expozície. Kvôli dlhému polčasu kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov sa začatie alebo ukončenie liečby stredne silným inhibítorom CYP 3A4 alebo zmena dávky plne prejaví na hladinách liečiva v plazme až po niekoľkých týždňoch. U pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie a odpoveď na liečbu niekoľko týždňov po začatí alebo ukončení podávania interagujúceho lieku alebo po každej zmene dávky kariprazínu.

Je potrebné sa vyhnúť pitiu grapefruitového džúsu.

Induktory CYP3A4
Súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 môže spôsobiť výrazné zníženie expozície celkového kariprazínu, preto súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum), bosentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilín) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory CYP2D6
Cesta sprostredkovaná CYP2D6 zohráva iba malú úlohu pri metabolizme kariprazínu, hlavná cesta je prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibítory CYP2D6 preto pravdepodobne nemajú klinicky významný účinok na metabolizmus kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvňovať iné lieky

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)
Kariprazín je *in vitro* inhibítorom P-gp pri jeho teoretickej maximálnej črevnej koncentrácii. Klinické dôsledky tohto účinku nie sú úplne jasné, ale použitie P-gp substrátov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. dabigatran a digoxín môže vyžadovať ďalšie monitorovanie a úpravu dávky.

Hormonálna antikoncepcia
V štúdii liekových interakcií nemala 28-dňová liečba kariprazínom v dávke 6 mg denne žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel).

Farmakodynamické interakcie

Vzhľadom na účinky kariprazínu na centrálny nervový systém sa má Reagila používať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálne pôsobiacimi liekmi a alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia byť upozornené, aby sa počas liečby Reagilou vyvarovali otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby Reagilou a ešte najmenej 10 týždňov po poslednej dávke tohto lieku používať vysoko účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití kariprazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane vývojových malformácií u potkanov (pozri časť 5.3).

Reagila sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Po ukončení liečby kariprazínom sa má antikoncepcia používať až počas najmenej 10 týždňov z dôvodu pomalej eliminácie aktívnych zložiek.

U novorodencov vystavených antipsychotikám (vrátane kariprazínu) počas tretieho trimestra gravidity je riziko nežiaducich účinkov, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných symptómov, ktorých závažnosť a trvanie po pôrode sa môžu líšiť. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, tremoru, somnolencie, respiračnej tiesne alebo porúch prijímania potravy. Závažnosť týchto komplikácia bola rozličná; zatiaľ čo v niektorých prípadoch symptómy spontánne vymizli, v iných prípadoch si novorodenci vyžadovali starostlivosť na jednotke intenzívnej starostlivosti a predĺženú hospitalizáciu. Novorodenci sa preto sa majú dôsledne monitorovať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kariprazín alebo jeho hlavné aktívne metabolity vylučujú do materského mlieka. Kariprazín a jeho metabolity sa počas laktácie vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Počas liečby kariprazínom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Účinok kariprazínu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. V štúdiách na potkanoch boli pozorované nižšie indexy fertility a počatia u samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kariprazín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú postupovať opatrne pri obsluhovaní nebezpečných strojov, vrátane motorových vozidiel, až dokým si nie sú dostatočne istí, že liečba Reagilou na nich nevplýva nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions, ADR) spôsobené kariprazínom pri dávke v rozmedzí 1,5-6 mg boli akatízia (19 %) a parkinsonizmus (17,5 %). Väčšina prípadov bola miernej až strednej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR zistené na základe dát zozbieraných zo štúdií kariprazínu pri schizofrénii sú uvedené podľa triedy orgánového systému a preferovaného termínu v tabuľke 1.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu, a to zostupne od najčastejších, s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce liekové reakcie vyskytujúce sa u pacientov so schizofréniou

MedDRA trieda orgánového systému	**Veľmi časté (≥1/10)**	**Časté (≥1/100 až <1/10)**	**Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)**	**Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)**	**Neznáma frekvencia**
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia Eozinofília	Neutropénia	
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného systému			Pokles hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Dyslipidémia Zvýšenie hmotnosti Znížená chuť do jedla Zvýšená chuť do jedla	Abnormálna hladina sodíka v krvi Diabetes mellitus Zvýšenie glukózy v krvi		
Psychické poruchy		Poruchy spánku[1]	Samovražedné správanie		

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
		Úzkosť	Delírium Depresia Znížené libido Zvýšené libido Erektilná dysfunkcia		
Poruchy nervového systému	Akatízia[2] Parkinsonizmus[3]	Sedácia Závrat Dystónia[4] Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy[5]	Tardívna dyskinéza Dyskinéza[6] Dyzestézia Letargia	Kŕče/záchvaty Amnézia Afázia	Neuroleptický malígny syndróm
Poruchy oka		Rozmazané videnie	Zvýšenie vnútroočného tlaku Porucha akomodácie Znížená ostrosť videnia Podráždenie oka	Katarakta Fotofóbia	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Poruchy srdca		Tachyarytmia	Poruchy srdcového vedenia Bradyarytmia Predĺženie QT na EKG zázname Abnormálna T vlna na EKG zázname		
Poruchy ciev		Hypertenzia	Hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Čkanie		
Gastrointestinálne poruchy		Vracanie Nauzea Zápcha	Gastroezofageálna refluxná choroba	Dysfágia	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi		Toxická hepatitída

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus Vyrážka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Zvýšenie hladiny kreatínfosfo-kinázy v krvi		Rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest			Dyzúria Polakizúria		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					Novorodenecký abstinenčný syndróm (pozri časť 4.6)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Smäd		

[1]Poruchy spánku: insomnia, abnormálne sny/nočné mory, porucha cirkadiálneho spánkového rytmu, dyssomnia, hypersomnia, počiatočná insomnia, stredná insomnia, nočné mory, porucha spánku, somnambulizmus, terminálna insomnia
[2]Akatízia: akatízia, psychomotorická hyperaktivita, nepokoj
[3]Parkinsonizmus: akinéza, bradykinéza, bradyfrénia, rigidita (stuhnutosť ozubeného kolesa), extrapyramídová porucha, porucha chôdze, hypokinéza, stuhnutosť kĺbov, tremor, hypomímia (maskovitá tvár), stuhnutosť svalov, muskuloskeletálna stuhnutosť, stuhnutosť šije, parkinsonizmus
[4]Dystónia: blefarospazmus, dystónia, svalové napätie, oromandibulárna dystónia, torticollis, trizmus
[5]Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy: porucha rovnováhy, bruxizmus, slintanie, dyzartria, porucha chôdze, abnormálny glabelárny reflex, hyporeflexia, porucha pohybu, syndróm nepokojných nôh, hypersekrécia slín, porucha pohybu jazyka
[6]Dyskinéza: choreoatetóza, dyskinéza, úškrn, okulogyrická kríza, protrúzia jazyka

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zakalenie šošovky/Katarakta
Vznik katarakty bol pozorovaný v predklinických štúdiách kariprazínu (pozri časť 5.3). Preto bol vznik katarakty starostlivo sledovaný pomocou vyšetrenia štrbinovým svetlom v klinických skúšaniach a pacienti s existujúcou kataraktou boli vylúčení. Počas vývojového klinického programu kariprazínu týkajúceho sa schizofrénie bolo hlásených niekoľko prípadov katarakty, charakterizovaných miernym zakalením šošovky, bez poškodenia videnia (13/3192; 0,4 %). Niektorí z týchto pacientov mali mätúce faktory. Najčastejším hláseným okulárnym nežiaducim účinkom bolo rozmazané videnie (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazín: 22/2048; 1,1 %).

Extrapyramídové symptómy (EPS)
V krátkodobých štúdiách bol výskyt EPS pozorovaný v 27 %; 11,5 %; 30,7 % resp. v 15,1 % u pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Akatízia bola hlásená u 13,6 %; 5,1 %; 9,3 % a u 9,9 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Parkinsonizmus sa vyskytol u 13,6 %; 5,7 %; 22,1 % a u 5,3 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Dystónia bola pozorovaná

u 1,8 %; 0,2 %; 3,6 % a u 0,7 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom.

V placebom kontrolovanej časti štúdie o dlhodobom udržaní účinku bol EPS u 13,7 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 3,0 % pacientov v skupine placeba. Akatízia bola hlásená u 3,9 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 2,0 % v skupine placeba. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 7,8 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 1,0 % v skupine placeba.

V štúdii negatívnych príznakov boli EPS zaznamenané u 14,3 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 11,7 % u pacientov liečených risperidónom. Akatízia bola hlásená u 10,0 % pacientov liečených kariprazínom a u 5,2 % v skupine risperidónu. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 5,2 % pacientov liečených kariprazínom oproti 7,4 % pacientov liečených risperidónom. Väčšina prípadov EPS bola miernej až strednej intenzity a dala sa zvládať bežnými liekmi proti EPS. Miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií súvisiacich s EPS bola nízka.

Venózna tromboembólia (VTE)
V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady VTE, vrátane prípadov pľúcnej embólie a hlbokej venóznej trombózy - frekvencia neznáma.

Zvýšenie pečeňových transamináz
Pri antipsychotickej liečbe býva často pozorované zvýšenie pečeňových transamináz (alanínaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]). V klinických štúdiách s kariprazínom bol výskyt nežiaducich reakcií na zvýšenie ALT, AST 2,2 % u kariprazínu; 1,6 % u risperidónu a 0,4 % u placebom liečených pacientov. Žiaden z pacientov liečených kariprazínom nemal žiadne poškodenie pečene.

Zmeny telesnej hmotnosti
V krátkodobých štúdiách boli v skupine kariprazínu mierne väčšie zvýšenia telesnej hmotnosti v porovnaní so skupinou placeba; 1 kg, resp. 0,3 kg. V dlhodobej štúdii udržiavania účinku sa nevyskytli klinicky významné zmeny telesnej hmotnosti od začiatku štúdie po jej ukončenie (1,1 kg u kariprazínu a 0,9 kg u placeba). Počas otvorenej fázy skúšania počas 20 týždňov liečby kariprazínom, sa vyskytol potenciálne klinicky významný (PCS) prírastok telesnej hmotnosti (definovaný ako prírastok o ≥ 7%) u 9,0 % pacientov, zatiaľ čo počas dvojito zaslepenej fázy 9,8 % pacientov, ktorí pokračovali v liečbe kariprazínom, malo PCS prírastok telesnej hmotnosti oproti 7,1 % pacientov, ktorí boli randomizovaní v placebo skupine po 20-týždňovej otvorenej liečbe kariprazínom. V štúdii negatívnych príznakov bol prírastok telesnej hmotnosti - 0,3 kg u kariprazínu a + 0,6 kg v skupine risperidónu a PSC prírastok telesnej hmotnosti bol pozorovaný u 6 % v skupine kariprazínu oproti 7,4 % v skupine risperidónu.

Predĺženie QT
Pri kariprazíne nebolo v klinickej štúdii určenej na posúdenie predĺženia QT intervalu zistené žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). V iných klinických štúdiách bolo u kariprazínu hlásených len niekoľko nezávažných predĺžení QT intervalu. Počas dlhodobej otvorenej liečebnej fázy, 3 pacienti (0,4 %) mali QTcB > 500 ms, z ktorých jeden mal aj QTcF > 500 ms. Zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote sa pozorovalo u 7 pacientov (1 %) pre QTcB a u 2 pacientov (0,3 %) pre QTcF. V dlhodobom skúšaní udržania účinku bolo počas otvorenej fázy pozorované zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote u 12 pacientov (1,6 %) pre QTcB a u 4 pacientov (0,5 %) pre QTcF. Počas dvojito zaslepenej liečebnej fázy sa zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote pre QTcB pozorovalo u 3 pacientov liečených kariprazínom (3,1 %) a 2 pacientov liečených placebom (2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Náhodné akútne predávkovanie (48 mg/deň) bolo hlásené u jedného pacienta. U tohto pacienta sa vyskytla ortostáza a sedácia. Pacient sa plne zotavil v ten istý deň.

Manažment predávkovania

Manažment predávkovania sa má sústrediť na podpornú terapiu, vrátane zabezpečenia adekvátnej priechodnosti dýchacích ciest, okysličenia a ventilácie a manažmentu symptómov. Má sa ihneď začať s kardiovaskulárnym monitorovaním, vrátane kontinuálneho sledovania elektrokardiogramu pre možné arytmie. V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa majú podať anticholínergické lieky. Keďže kariprazín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza s najväčšou pravdepodobnosťou nebude účinná pri manažmente predávkovania. Starostlivý dohľad a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient nezotaví.
Kariprazín nemá špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX15

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku kariprazínu nie je celkom známy. Avšak terapeutický účinok kariprazínu možno sprostredkovane vysvetliť kombináciou čiastočného agonistického pôsobenia na receptory dopamínu D3, D2 (hodnoty Ki 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v danom poradí) a serotonínu 5 HT1A (hodnoty Ki 1,4-2,6 nM), a antagonistického pôsobenia na receptory serotonínu 5 HT2B, 5 HT2A a histamínové H1 receptory (hodnoty Ki 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v danom poradí). Afinita kariprazínu na receptory serotonínu 5 HT2C a adrenergné α1 receptory je nízka (hodnoty Ki 134 nM a 155 nM, v danom poradí). Kariprazín nemá zjavnú afinitu k cholinergným muskarínovým receptorom (IC50 > 1 000 nM). Dva hlavné aktívne metabolity, dezmetylkariprazín a didezmetylkariprazín, majú *in vitro* podobnú väzbu na receptory a funkčný profil pôsobenia ako materské liečivo.

Farmakodynamické účinky

Predklinické štúdie *in vivo* preukázali, že kariprazín obsadzuje receptory D3 v podobnom rozsahu ako receptory D2 pri farmakologicky účinných dávkach. Obsadzovanie mozgových dopamínových receptorov D2 a D3 (s prednostným obsadzovaním v oblastiach s vyššou expresiou D3) bolo závislé od dávky u pacientov so schizofréniou v rámci terapeutického rozmedzia dávok kariprazínu počas 15 dní.

Účinky kariprazínu na QT interval boli skúmané u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou. Hodnotenia elektrokardiogramov odvodené z Holterovho monitoru boli získané od 129 pacientov počas dvanásťhodinových časových úsekov pri východiskovom a rovnovážnom stave. Nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu pri supraterapeutických dávkach (9 mg/deň alebo 18 mg/deň). U žiadneho pacienta liečeného kariprazínom nebolo v štúdii zaznamenané zvýšenie QTc ≥ 60 ms od východiskového stavu, ani sa nezaznamenalo QTc > 500 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť pri krátkodobom používaní
Účinnosť kariprazínu pri liečbe akútnej schizofrénie bola sledovaná v troch multicentrických, medzinárodných, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 6-týždňových

štúdiách, ktoré zahŕňali 1754 pacientov vo veku od 18 do 60 rokov. Primárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň v celkovom skóre na škále pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) a sekundárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň na hodnotiacej škále klinických globálnych dojmov – závažnosť (Clinical Global Impressions-Severity (CGI S)), skóre vo všetkých štúdiách akútnej schizofrénie. V medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s pevnými dávkami 1,5; 3,0 a 4,5 mg kariprazínu a 4,0 mg risperidónu na zistenie citlivosti vykázali všetky dávky kariprazínu a aktívnej kontroly štatisticky významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V inej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s pevnými dávkami 3,0 mg, a 6,0 mg kariprazínu a 10 mg aripiprazolu na zistenie citlivosti vykázali ako kariprazín, tak aktívna kontrola štatisticky významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V tretej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdii s fixnými/flexibilnými dávkami 3,0-6,0 a 6,0-9,0 mg kariprazínu vykázali obe skupiny kariprazínu štatisticky významné zlepšenie.
Výsledky pre primárny ukazovateľ merania sú uvedené v Tabuľke 2 nižšie. Výsledky pre sekundárny ukazovateľ merania (škála klinických globálnych dojmov – CGI) a ďalšie koncové body podporovali primárny ukazovateľ.

Tabuľka 2. Zmena celkového skóre PANSS od východiskovej hodnoty do 6. týždňa v štúdiách na akútne zhoršenie schizofrénie - ITT populácia

	Stred východiskovej hodnoty ± SD	**Zmena LS stred (SE)**	**Zmena pri liečbe oproti placebu (95% CI)**	**P-hodnota**
Celkové PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	–13,29 (1,82)	—	—
Kariprazín 1,5 mg/deň	97,1 ± 9,13	–21,27 (1,77)	–7,97 (–12,94, –3,01)	**0,0017**
Kariprazín 3 mg/deň	97,2 ± 8,66	–21,45 (1,74)	–8,16 (–13,09, –3,22)	**0,0013**
Kariprazín 4,5 mg/deň	96,7 ± 9,01	–23,77 (1,74)	–10,48 (–15,41, –5,55)	**< 0,0001**
Risperidón 4 mg/deň	98,1 ± 9,50	–29,27 (1,74)	–15,98 (–20,91, –11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	–14,3 (1,5)	—	—
Kariprazín 3 mg/deň	96,1 ± 8,7	–20,2 (1,5)	–6,0 (–10,1, –1,9)	**0,0044**
Kariprazín 6 mg/deň	95,7 ± 9,4	–23,0 (1,5)	–8,8 (–12,9, –4,7)	**< 0,0001**
Aripiprazol 10 mg/deň	95,6 ± 9,0	–21,2 (1,4)	–7,0 (–11,0, –2,9)	< 0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	–16,0 (1,6)	—	—
Kariprazín 3 až 6 mg/deň	96,3 ± 9,3	–22,8 (1,6)	–6,8 (–11,3, –2,4)	**0,0029**
Kariprazín 6 až 9 mg/deň	96,3 ± 9,0	–25,9 (1,7)	–9,9 (–14,5, –5,3)	**< 0,0001**

CI = interval spoľahlivosti (confidence interval); ITT = zámer vyliečenia (intent to treat); LS stred = stredná hodnota pri regresii najmenších štvorcov (least squares mean); PANSS = škála pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale).
* v porovnaní s placebom

Účinnosť pri dlhodobom používaní
Účinnosť kariprazínu pri udržiavaní antipsychotického účinku bolo skúmané v randomizovanej, abstinenčnej, dlhodobej klinickej štúdii. Celkovo 751 pacientov s akútnymi príznakmi schizofrénie užívalo kariprazín v dávke 3-9 mg/deň počas 20 týždňov, z čoho 337 pacientom boli podávané dávky v rozsahu 3 alebo 6 mg/deň. Stabilizovaní pacienti boli následne dvojito zaslepeným spôsobom randomizovaní na podávanie fixnej dávky kariprazínu (n=51) alebo placeba (n=51) počas až 72 týždňov. Primárnym ukazovateľom štúdie bol čas do relapsu. Na konci štúdie bol relaps symptómov schizofrénie 49,0 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo, oproti 21,6 % u pacientov, ktorým

bol podávaný kariprazín. Čas do relapsu (92 oproti 326 dňom – na základe 25. percentilu) bol preto výrazne dlhší v skupine liečenej kariprazínom ako v placebo skupine (p=0,009).

Účinnosť u prevažne negatívnych symptómov schizofrénie
Účinnosť kariprazínu v liečbe prevažne negatívnych príznakov schizofrénie bola skúmaná v 26-týždňovej, multicentrickej, dvojito-zaslepenej a aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Kariprazín (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4,5 mg) bol porovnávaný s risperidónom (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4 mg) u pacientov s pretrvávajúcimi prevládajúcimi negatívnymi symptómami schizofrénie (n=461). 86 % pacientov bolo mladších ako 55 rokov, 54 % z nich bolo mužov.

Pretrvávajúce prevládajúce negatívne symptómy boli definované ako symptómy trvajúce počas aspoň 6 mesiacov s vysokou úrovňou negatívnych symptómov a nízkou úrovňou pozitívnych príznakov [skóre faktorov PANSS pre negatívne symptómy ≥ 24, skóre ≥ 4 v najmenej 2 z 3 položiek škály PANSS (N1: plochý afekt, N4: avolícia a N6: chudobná reč) a skóre faktorov PANSS pre pozitívne symptómy ≤ 19]. Pacienti so sekundárnymi negatívnymi príznakmi, ako stredne závažné až závažné depresívne symptómy, a klinicky relevantným parkinsonizmom (EPS) boli zo štúdie vylúčení.

V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene od východiskového stavu pre primárny ukazovateľ účinnosti, PANSS skóre faktorov pre negatívne symptómy (PANSS-FSNS) (p< 0,001). Avšak, štatisticky významný rozdiel (p=0,002) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 14. týždňa ďalej (Tabuľka 3). V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene parametra sekundárnej účinnosti od východiskovej hodnoty, celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) (p< 0,001). Avšak, štatisticky významný rozdiel (p< 0,001) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 10. týždňa ďalej (Tabuľka 3).
Rozdiely na škálach závažnosť klinických globálnych dojmov (CGIS) (p=0,005) a zlepšenia (p< 0,001) ako aj miera odpovede PANSS-FSNS (PANSS FSNS ≥ 30 % zlepšenie v týždni 26; p=0,003) podporovali zistenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 3 Súhrn výsledkov štúdie RGH-188-005

Parameter účinnosti	**kariprazín stred LS**	**risperidón stred LS**	**Očakávaný rozdiel v liečbe**	**95 %CI**	**P-hodnota**
PANSS-FSNS východisková hodnota	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS v 26. týždni	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS CfB po 26. týždeň	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) východisková hodnota	48,8	48,2	-	-	-
Celkové PSP v 26. týždni	64,0	59,7	-	-	-
Celkové PSP CfB po 26. týždeň	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = zmena od východiskovej hodnoty

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kariprazínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe schizofrénie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kariprazín má dva farmakologicky aktívne metabolity s podobnou aktivitou ako kariprazín, dezmetylkariprazín (DCAR) a didezmetylkariprazín (DDCAR). Expozícia celkovému kariprazínu (súčtu kariprazínu + DCAR a DDCAR) dosahuje 50 % expozície v rovnovážnom stave po ~1 týždni denného dávkovania, pričom 90 % rovnovážneho stavu sa dosahuje po 3 týždňoch. Expozícia DDCAR v rovnovážnom stave je približne dvoj až trojnásobne vyššia ako expozícia kariprazínu, a expozícia DCAR je približne 30 % expozície kariprazínu.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť kariprazínu je neznáma. Kariprazín sa dobre absorbuje po perorálnom podaní. Po podaní viacerých dávok sa najvyššia plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov zvyčajne dosiahne približne po 3-8 hodinách od podania. Podanie jednorazovej dávky 1,5 mg kariprazínu spoločne s jedlom s vysokým obsahom tuku (900 až 1 000 kalórií) významne neovplyvnilo C_{max} alebo AUC kariprazínu (AUC0-∞ zvýšené o 12 %, C_{max} znížené o < 5 % pri podaní s jedlom oproti podaniu na lačno). Účinok jedla na expozíciu metabolitom DCAR a DDCAR bol taktiež minimálny. Dispergovateľné tablety možno považovať za bioekvivalentné s formou tvrdých kapsúl.

Kariprazín možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol zrejmý distribučný objem (V/F) 916 l pre kariprazín, 475 l pre DCAR a 1 568 l pre DDCAR, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa vo veľkej miere (96 až 97 % pre CAR; 94 až 97 % pre DCAR a 92 až 97 % pre DDCAR) viažu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Metabolizmus kariprazínu zahŕňa demetyláciu (DCAR a DDCAR), hydroxyláciu (hydroxid kariprazínu, HCAR) a kombináciu demetylácie a hydroxylácie (hydroxyid dezmetylkariprazínu, HDCAR a hydroxid didezmetylkariprazínu, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR a HDDCAR sú následne biotransformované na ich zodpovedajúce sulfátové a glukuronidové konjugáty. Ďalší metabolit, kyselina dezdichlorofenyl-piperacín-kariprazínu (DDCPPCAR) vzniká dealkyláciou a následnou oxidáciou kariprazínu.
Kariprazín je metabolizovaný CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DCAR a HCAR. DCAR je ďalej metabolizovaný cez CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DDCAR a HDCAR. DDCAR je ďalej metabolizovaný CYP3A4 na HDDCAR.

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú substráty P-glykoproteínu (P-gp), organického polypeptidu 1B1 a 1B3 transportujúceho anióny (organic anion transporting polypeptide - OATP1B1 a OATP1B3), a proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP). To naznačuje, že interakcia kariprazínu s inhibítormi P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP je nepravdepodobná.

Eliminácia

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa eliminujú predovšetkým pečeňovým metabolizmom. Po podaní 12,5 mg kariprazínu/deň pacientom so schizofréniou sa 20,8 % dávky vylúčilo v moči ako kariprazín a jeho metabolity.

1,2 % dávky nezmeneného kariprazínu sa vylučuje močom a 3,7 % dávky stolicou.

Priemerná hodnota terminálneho polčasu (1 až 3 dni pre kariprazín a DCAR, a 13 až 19 dní pre DDCAR) nie je výpovednou pre určenie času potrebného na dosiahnutie rovnovážneho stavu alebo zníženia plazmatickej koncentrácie po ukončení liečby. Pre manažment pacientov liečených kariprazínom je účinný polčas relevantnejší ako terminálny polčas. Účinný (funkčný) polčas je ~2 dni pre kariprazín a DCAR, 8 dní pre DDCAR a ~1 týždeň pre celkový kariprazín. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu bude postupne klesať po ukončení alebo prerušení podávania. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu klesá o 50 % po ~1 týždni a viac ako 90 %-né zníženie koncentrácie celkového kariprazínu nastáva po ~3 týždňoch.

Linearita

Po opakovanom podaní sa plazmatická expozícia kariprazínu a jeho dvoch hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), zvyšuje priamoúmerne v rozmedzí terapeutickej dávky 1,5 až 6 mg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
Populačné farmakokinetické modelovanie bolo vykonané s použitím údajov od pacientov, ktorí sa zúčastnili klinického programu so schizofréniou a kariprazínom s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, vrátane normálnej funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 90 ml/min), ako aj s miernou (CrCl 60 až 89 ml/min) a stredne závažnou (CrCl 30 až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Nebol zistený žiaden významný vzťah medzi plazmatickým klírensom kariprazínu a klírensom kreatinínu.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Dvojdielna štúdia (jednorazová dávka kariprazínu 1 mg [časť A] a denná dávka kariprazínu 0,5 mg počas 14 dní [časť B] sa uskutočnila u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B). V porovnaní so zdravými jedincami mali pacienti aj s miernou aj so stredne závažnou poruchou funkcie pečene po podaní jednorazovej dávky kariprazínu 1 mg alebo 0,5 mg kariprazínu počas 14 dní expozíciu kariprazínu vyššiu približne až o 25 % (C_{max} a AUC) a približne až o 45 % nižšiu expozíciu hlavným aktívnym metabolitom, dezmetylkariprazínu a didezmetylkariprazínu.

Expozícia celkovému účinnému množstvu (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC a C_{max}) sa pri miernej až strednej poruche funkcie pečene (HI) v porovnaní so zdravými jedincami znížila o 21-22 %, resp. o 13-15 %, keď boli brané do úvahy neviazané + viazané koncentrácie, pokým po viacnásobnom podaní kariprazínu bolo u celkového neviazaného množstva vypočítané u pacientov s miernym HI 12-13 % zníženie a u pacientov so stredným HI 20-25 % zvýšenie.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Vek, pohlavie a rasa
V populačnej PK analýze neboli zaznamenané žiadne klinicky relevantné rozdiely v parametroch PK (AUC a C_{max} súčtu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov) vo vzťahu k veku, pohlaviu a rase. Táto analýza zahŕňala 2 844 pacientov rôznych rás, týkala sa 536 pacientov vo veku medzi 50 a 65 rokov. 933 z týchto 2 844 pacientov bolo žien (pozri časť 4.2). U pacientov starších ako 65 rokov sú údaje obmedzené.

Fajčenie
Keďže kariprazín nie je substrát pre CYP1A2, nepredpokladá sa, že by fajčenie malo vplyv na farmakokinetiku kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvniť iné lieky

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity neindukovali enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4, a neboli inhibítormi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú *in vitro* inhibítormi transportérov OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organického katiónového transportéra 2 (OCT2), a organických aniónových transportérov 1 a 3 (OAT1 a OAT3). DCAR a DDCAR neboli inhibítormi transportéru P-gp, aj keď kariprazín bol inhibítorom P-gp v tenkom čreve (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kariprazín spôsoboval bilaterálnu kataraktu a sekundárne zmeny na sietnici (odlupovanie sietnice a cystickú degeneráciu) u psov. Expozícia (AUC celkového kariprazínu) pri hladine, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky (no-observed-adverse-effect-level - NOAEL), pre okulárnu toxicitu je 4,2-násobok klinickej AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke 6 mg/deň pre človeka (maximal recommended human dose - MRHD). Zvýšená incidencia retinálnej degenerácie/atrofie bola pozorovaná u potkanov-albínov počas 2-ročnej štúdie pri klinicky významných expozíciách.

Fosfolipidóza bola pozorovaná v pľúcach potkanov, psov a myší (so zápalom alebo bez) a v kôre nadobličiek psov pri klinicky významných expozíciách. Zápal bol pozorovaný v pľúcach psov, ktorým boli podávané dávky počas 1 roka s NOAEL v AUC expozíciách 2,7- (samci) a 1,7- (samice) násobok klinickej expozície MHRD. Žiaden zápal nebol pozorovaný na konci 2-mesačného obdobia bez lieku pri expozícii 4,2-násobku klinickej expozície MRHD; zápal však pretrvával pri vyšších dávkach.

Hypertrofia kôry nadobličiek bola pozorovaná pri 4,1-násobku klinickej expozície na úrovni MRHD u potkanov (iba samice) a pri klinicky významných plazmatických koncentráciách celkového kariprazínu u myší. U psov bola pozorovaná reverzibilná hypertrofia/hyperplázia a vakuolizácia/vezikulácia kôry nadobličiek s NOAEL v 4,2-násobku klinickej expozícii pri MRHD.

U samíc potkanov bolo pozorované zníženie fertility a indexu počatia pri klinicky významných expozíciách na základe mg/m2 plochy povrchu tela. Neboli zaznamenané žiadne účinky na fertilitu samcov pri expozícii až v 4,3-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu potkanom počas obdobia organogenézy spôsobovalo malformácie, nižšiu mieru prežitia mláďat, a spomalenie vývoja pri expozíciách lieku nižších ako pri expozícii u ľudí MRHD 6 mg/deň. U králikov spôsoboval kariprazín materskú toxicitu, nie však fetálnu, pri expozícii v 5,8-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu gravidným potkanom počas obdobia organogenézy, počas celého trvania gravidity a laktácie pri klinicky významných expozíciách viedlo k zníženiu miery postnatálneho prežitia, hmotnosti pri narodení, a telesnej hmotnosti prvej generácie mláďat po odstavení. Ďalej boli pri absencii materskej toxicity pozorované bledé, studené telá a spomalenie vývoja (nevyvinuté/nedostatočne vyvinuté renálne papily a pokles reakcie na sluchový podnet u samcov). Reprodukčný výkon prvej generácie mláďat nebol ovplyvnený; druhá generácia mláďat však mala podobné klinické príznaky a zníženú telesnú hmotnosť.

Kariprazín a jeho metabolity boli vylučované do materského mlieka potkanov počas laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)
Kukuričný škrob
Sodná soľ karboxymetylškrobu typ A
Kyselina jablčná (E 296)

Stearyl-fumarát sodný (E 485)
Oxid kremičitý (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre vyrobené z PA/Al/PVC fólie (tvarovacia fólia) a papierovej/PET/Al blistrovej krycej fólie s funkciou odlepovania (tesniaca fólia) a sú balené v zloženej kartónovej škatuli.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg a 6 mg dispergovateľných tabliet

Škatule obsahujú 28 alebo 30 dispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1209/043-050

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
MAĎARSKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

7 tvrdých kapsúl
14 tvrdých kapsúl
21 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
49 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje červeň Allura AC (E 129). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

7 tvrdých kapsúl
14 tvrdých kapsúl
21 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
49 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 3 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje červeň Allura AC (E 129). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

7 tvrdých kapsúl
21 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
49 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje červeň Allura AC (E 129). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdá kapsula

7 tvrdých kapsúl
21 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
49 tvrdých kapsúl
56 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
84 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 6 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

dispergovateľná tableta

28 dispergovateľných tabliet
30 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1209/043-044 *{28×,30×}*

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 3 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

dispergovateľná tableta

28 dispergovateľných tabliet
30 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1209/045-046 *{28×,30×}*

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 3 mg dispergovateľné tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 3 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

dispergovateľná tableta

28 dispergovateľných tabliet
30 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1209/047-048 *{28×,30×}*

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 6 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

dispergovateľná tableta

28 dispergovateľných tabliet
30 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

Doplniť QR kód
www.reagila.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť, Maďarsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1209/049-050 *{28×,30×}*

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

reagila 6 mg dispergovateľné tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

blister

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 6 mg dispergovateľné tablety
kariprazín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 3 mg tvrdé kapsuly
Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

kariprazín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Reagila a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Reagilu
3. Ako užívať Reagilu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Reagilu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Reagila a na čo sa používa

Reagila obsahuje liečivo kariprazín a patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká. Používa sa na liečbu dospelých so schizofréniou.
Schizofrénia je choroba, ktorú charakterizujú príznaky, ako napríklad počutie, videnie alebo vnímanie nejestvujúcich vecí (halucinácia), podozrievavosť, mylné domnienky, nesúvislá reč a správanie, a emocionálna plochosť. Ľudia s touto chorobou sa môžu tiež cítiť depresívne, previnilo, úzkostne napäto, alebo neschopní začať alebo pokračovať v plánovaných aktivitách, neochota rozprávať, chýbajúca emocionálna odpoveď na situáciu, ktorá u iných zvyčajne vyvoláva pocity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Reagilu

Neužívajte Reagilu
- ak ste alergický na kariprazín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky na liečbu:
  - hepatitídy spôsobenej vírusom hepatitídy C (lieky obsahujúce boceprevir a telaprevir)
  - bakteriálnych infekcií (lieky obsahujúce klaritromycín, telitromycín a nafcilín)
  - tuberkulózy (lieky obsahujúce rifampicín)
  - infekcie HIV (lieky obsahujúce kobicistát, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz a etravirín)
  - hubových infekcií (lieky obsahujúce itrakonazol, posakonazol a vorikonazol)
  - Cushingovho syndrómu - keď telo produkuje nadbytok kortizolu (lieky obsahujúce ketokonazol)
  - depresie (rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* a lieky obsahujúce nefazodón)
  - epilepsie a záchvatov (lieky obsahujúce karbamazepín, fenobarbital a fenytoín)

- spavosti (lieky obsahujúce modafinil)
- vysokého tlaku v pľúcach (lieky obsahujúce bosentán).

Upozornenia a opatrenia

Ihneď sa obráťte na svojho lekára:
- ak máte akékoľvek myšlienky alebo pocity na sebapoškodenie alebo spáchanie samovraždy. Samovražedné myšlienky a správanie sú viac pravdepodobné na začiatku liečby.
- ak sa u vás prejaví kombinácia horúčky, potenia, zrýchleného dýchania, stuhnutosti svalov a ospalosti alebo spavosti (môžu byť znakmi neuroleptického malígneho syndrómu).

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Reagilu alebo počas jej užívania, ak:
- ste hocikedy zažili alebo začínate zažívať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť. Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť v skorej fáze liečby Reagilou. Ak sa tak stane, obráťte sa na svojho lekára.
- ste hocikedy zažili alebo začínate zažívať nezvyčajné, mimovoľné pohyby, najčastejšie jazyka alebo tváre. Ak sa tak stane, obráťte sa na svojho lekára.
- sa vám zhorší zrak. Váš lekár vám odporučí vyšetrenie očným lekárom.
- máte nepravidelný tep srdca alebo niekto iný vo vašej rodine mal nepravidelný tep srdca (vrátane takzvaného predĺženia QT viditeľného na EKG monitore), a povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, pretože by mohli spôsobiť alebo zhoršiť túto zmenu EKG.
- máte vysoký alebo nízky krvný tlak, kardiovaskulárne ochorenie. Váš lekár bude musieť pravidelne kontrolovať váš krvný tlak.
- máte závraty pri vstávaní z dôvodu poklesu krvného tlaku, čo môže spôsobiť mdloby
- máte v anamnéze krvné zrazeniny alebo ak niekto z vašej rodiny má v anamnéze krvné zrazeniny, keďže lieky na schizofréniu boli spájané s tvorbou krvných zrazenín
- máte v anamnéze cievnu mozgovú príhodu, obzvlášť ak ste starší alebo viete, že máte iné rizikové faktory pre cievnu mozgovú príhodu. Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak u seba spozorujete akékoľvek prejavy cievnej mozgovej príhody.
- máte demenciu (strata pamäti alebo iných rozumových činností), najmä ak ste starší
- máte Parkinsonovu chorobu
- ak máte cukrovku alebo rizikové faktory pre cukrovku (napr. obezita alebo niekto z vašej rodiny trpí cukrovkou). Váš lekár vám bude musieť pravidelne kontrolovať hladinu cukru v krvi, keďže užívaním Reagily môže dôjsť k jej zvýšeniu. Prejavmi zvýšenej hladiny cukru v krvi sú nadmerný smäd, veľký objem moču, zvýšenie chuti do jedla a pocit slabosti.
- máte v anamnéze záchvaty (kŕče) alebo epilepsiu.

<u>Zvýšenie telesnej hmotnosti</u>
Reagila môže spôsobiť významný nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže ovplyvniť vaše zdravie. Váš lekár bude preto pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť.

Deti a dospievajúci
Tento liek sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov u týchto pacientov.

Iné lieky a Reagila
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky nemôžete užívať spolu s Reagilou (pozri časť „Neužívajte Reagilu“).

Pri užívaní Reagily súbežne s inými liekmi môže byť potrebná úprava dávky Reagily alebo iného lieku. Tieto zahŕňajú lieky používané na liečbu:
- ochorení srdca (napr. digoxín, verapamil, diltiazem),
- krvných zrazenín (antikoagulanciá (lieky na prevenciu zrážania krvi), napr. dabigatran),
- bakteriálnych infekcií (napr. erytromycín),
- hubových infekcií (napr. flukonazol).

Reagila sa má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi ovplyvňujúcimi vaše mentálne funkcie.

Reagila a jedlo, nápoje a alkohol
Počas liečby Reagilou nemáte piť grapefruitový džús.
Počas užívania Reagily sa vyvarujte alkoholu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia
Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Reagilou. Aj keď sa liečba ukončí, antikoncepcia sa musí používať najmenej 10 týždňov po užití poslednej dávky Reagily. To preto, lebo liečivo ostane vo vašej krvi ešte istý čas po užití poslednej dávky.

Tehotenstvo
Neužívajte tento liek počas tehotenstva, pokiaľ vám to váš lekár nenariadil.

Ak váš lekár rozhodne, že máte užívať tento liek počas tehotenstva, váš lekár bude pozorne monitorovať vaše dieťa po narodení. Toto je potrebné z dôvodu, že u novonarodených detí matiek, ktoré používali tento liek v poslednom trimestri (posledné tri mesiace) tehotenstva, sa môžu prejaviť nasledovné príznaky:
- triaška, stuhnutosť svalov a/alebo slabosť, ospalosť, nepokoj, ťažkosti s dýchaním a poruchy prijímania potravy.

Ak sa u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

Dojčenie
Nedojčite, ak užívate Reagilu, pretože nie je možné vylúčiť riziko pre dieťa. Poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Existuje malé alebo mierne riziko, že by tento liek mohol ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby týmto liekom sa môže objaviť ospanlivosť, závraty a ťažkosti so zrakom (pozri časť 4). Neveďte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že vás tento liek negatívne neovplyvňuje.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129)
Červeň Allura AC je farbivo, ktoré môže spôsobovať alergické reakcie.

3. Ako užívať Reagilu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná začiatočná dávka je 1,5 mg jedenkrát denne užívaná ústami (perorálne). Potom môže váš lekár dávku postupne pomaly zvyšovať o 1,5 mg podľa toho, ako u vás liek účinkuje.
Najvyššia dávka nemá presiahnuť 6 mg jedenkrát denne.

Užívajte Reagilu každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla.

Ak ste pred začatím liečby Reagilou užívali iné lieky na liečbu schizofrénie, váš lekár rozhodne o tom, či vysadiť iný liek postupne alebo ihneď a ako upraviť dávku Reagily. Váš lekár vás taktiež bude informovať o postupe ako prejsť z Reagily na iný liek.

Pacienti s problémami s obličkami alebo pečeňou
Ak máte vážne problémy s obličkami alebo pečeňou, Reagila pre vás nemusí byť vhodná. Obráťte sa na svojho lekára.

Starší pacienti
Váš lekár starostlivo určí dávku vhodnú pre vaše potreby.
Reagila sa nemá užívať u starších pacientov s demenciou (stratou pamäti).

Ak užijete viac Reagily, ako máte
Ak ste užili viac Reagily, ako vám odporučil váš lekár, alebo ak ju napríklad omylom užilo dieťa, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do najbližšej nemocnice a zoberte so sebou aj balenie tohto lieku. Môžete mať závraty z dôvodu nízkeho krvného tlaku alebo nezvyčajný tep srdca, môžete sa cítiť ospalo, unavene alebo mať nezvyčajné telesné pohyby a môže vám prísť zložité stáť alebo kráčať.

Ak zabudnete užiť Reagilu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Ak je však už takmer čas pre ďalšiu dávku, vynechajte zabudnutú dávku a pokračujte v užívaní lieku ako zvyčajne.
Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
Ak vynecháte dve alebo viac dávok, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Reagilu
Ak prestanete užívať tento liek, jeho účinky u vás pominú. Ani ak sa cítite lepšie, nemeňte, ani neprestávajte užívať svoju dennú dávku Reagily, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár, pretože sa môžu vrátiť vaše príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte:
- závažnú alergickú reakciu, ktorá sa prejavuje ako horúčka, opuch v ústach, na tvári, perách alebo jazyku, dýchavičnosť, svrbenie, kožná vyrážka alebo niekedy aj ako pokles krvného tlaku. (*Zriedkavý vedľajší účinok*)
- kombináciu horúčky, potenia, stuhnutosti svalov a ospalosť alebo spavosť. Môže ísť o prejavy takzvaného neuroleptického malígneho syndrómu. (*Vedľajší účinok s neznámym výskytom*)
- nevysvetliteľná bolesť svalov, svalové kŕče alebo svalová slabosť. Môže ísť o prejavy svalového poškodenia, ktoré môže spôsobiť závažné problémy s obličkami. *(Zriedkavý vedľajší účinok)*
- príznaky spojené s krvnými zrazeninami v žilách, predovšetkým na nohách (príznaky zahŕňajú opuch, bolesť a sčervenanie na nohe), ktoré môžu putovať krvnými cievami do pľúc a tak spôsobovať bolesť na hrudníku a dýchacie ťažkosti. (*Vedľajší účinok s neznámym výskytom*)
- myšlienky alebo pocity na sebapoškodenie alebo spáchanie samovraždy, pokus o samovraždu. *(Menej častý vedľajší účinok)*

Ďalšie vedľajšie účinky
Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit nepokoja alebo neschopnosť pokojne sedieť
- parkinsonizmus, zdravotný stav s mnohými rôznymi príznakmi, ktoré zahŕňajú znížené alebo pomalé pohyby, pomalosť myslenia, zášklby pri ohýbaní končatín (stuhnutosť ozubeného kolesa), nerovnomerné kroky, triaška, malá alebo žiadna mimika, svalová stuhnutosť, slintanie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- úzkosť
- ospalosť, ťažkosti so spánkom, nezvyčajné sny, nočné mory, námesačnosť

- závraty
- mimovoľné točivé pohyby a zvláštne držanie tela
- nadmerné škrípanie zubov alebo zvieranie čeľustí, slintanie, neustále žmurkanie v reakcii na poklepanie čela (neprirodzený reflex), ťažkosti s pohybom, porucha pohybu jazyka (tieto sa nazývajú extrapyramídové príznaky)
- rozmazané videnie
- vysoký krvný tlak
- rýchly nepravidelný tep srdca
- znížená alebo zvýšená chuť do jedla
- nevoľnosť
- vracanie
- zápcha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- únava
- nasledovné môžu byť pozorované v laboratórnych testoch:
    - zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
    - zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi
    - nezvyčajné množstvo lipidov (napr. cholesterol a/alebo tuk) v krvi

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- depresia
- náhla a závažná zmätenosť
- pocit točenia
- nepríjemný, neprirodzený vnem hmatu
- ospalosť, nedostatok energie alebo nedostatok záujmu o veci
- mimovoľné pohyby, najčastejšie jazyka alebo tváre. To sa môže objaviť po krátkom aj dlhodobom užívaní
- zníženie alebo zvýšenie sexuálnej túžby, problémy s erekciou
- podráždenie oka, vysoký očný tlak, slabý zrak
- problém zaostriť z videnia na diaľku alebo vidieť na blízko
- nízky krvný tlak
- abnormálny záznam EKG, abnormálne nervové impulzy v srdci
- pomalý nepravidelný tep srdca
- čkanie
- pálenie záhy
- smäd
- bolesť pri močení
- neprirodzene časté a objemné močenie
- svrbenie
- vyrážka
- cukrovka
- nasledovné môžu byť pozorované v laboratórnych testoch:
    - nezvyčajná hladina sodíka v krvi
    - zvýšenie hladiny glukózy v krvi (krvný cukor), zvýšenie hladiny žlčového pigmentu (bilirubín) v krvi
    - anémia (zníženie počtu červených krviniek)
    - zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek
    - zníženie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- záchvat
- strata pamäti, strata reči
- nepríjemný pocit v oku na jasnom svetle, zahmlenie šošovky v oku vedúce k zníženiu videnia (šedý zákal)
- ťažkosti s prehĺtaním

- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, čo u vás môže spôsobiť vyššiu náchylnosť k infekciám
- zníženie funkcie štítnej žľazy

Vedľajšie účinky s neznámym výskytom (frekvencia výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- zápal pečene (bolesť v pravej hornej časti brucha, zažltnutie očí a kože, slabosť, horúčka)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Reagilu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Reagila obsahuje

- Liečivo je kariprazín.
  Reagila 1,5 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.
  Reagila 3 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.
  Reagila 4,5 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.
  Reagila 6 mg: Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

- Ďalšie zložky sú:
  Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly: predželatinovaný (kukuričný) škrob, stearát horečnatý, oxid titaničitý (E 171), želatína, čierny atrament (šelak, čierny oxid železitý (E 172), propylénglykol, hydroxid draselný).

  Reagila 3 mg tvrdé kapsuly: predželatinovaný (kukuričný) škrob, stearát horečnatý, červeň Allura AC (E 129), brilantná modrá FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), želatína, čierny atrament (šelak, čierny oxid železitý (E 172), propylénglykol, hydroxid draselný) (Pozri tiež časť 2 - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129)).).

  Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly: predželatinovaný (kukuričný) škrob, stearát horečnatý, červeň Allura AC (E 129), brilantná modrá FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), želatína, biely atrament (šelak, oxid titaničitý (E 171), propylénglykol, simetikón).

(Pozri tiež časť 2 - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129)).

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly: predželatinovaný (kukuričný) škrob, stearát horečnatý, brilantná modrá FCF (E 133) červeň Allura AC (E 129), oxid titaničitý (E 171), želatína, čierny atrament (šelak, čierny oxid železitý (E 172), propylénglykol, hydroxid draselný) (Pozri tiež časť 2 – Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129)).

Ako vyzerá Reagila a obsah balenia

- Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly: tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) s bielym nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou „GR 1.5“ na tele kapsuly čiernym atramentom. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

- Reagila 3 mg tvrdé kapsuly: tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou „GR 3“ na tele kapsuly čiernym atramentom. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

- Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly: tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným viečkom a zeleným nepriehľadným telom, s potlačou „GR 4.5“ na tele kapsuly bielym atramentom. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

- Reagila 6 mg tvrdé kapsuly: tvrdá želatínová kapsula veľkosti „3“ (približne 15,9 mm dlhá) s purpurovým nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou „GR 6“ na tele kapsuly čiernym atramentom. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 1,5 mg a Reagila 3 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Reagila 4,5 mg a Reagila 6 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v baleniach obsahujúcich 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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)

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

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

Deutschland
Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti
Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

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

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

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

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

Ireland
Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 664 128 4879

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

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

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

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

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

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

Sverige
Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné a aktualizované informácie o tomto lieku sú dostupné po naskenovaní QR kódu uvedeného nižšie a na škatuli do smartfónu.
Rovnaké informácie sú tiež dostupné na webovej stránke: www.reagila.com

'Doplniť QR kód' + www.reagila.com

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

Písomná informácia pre používateľa

Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety
Reagila 3 mg dispergovateľné tablety
Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety
Reagila 6 mg dispergovateľné tablety

kariprazín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Reagila a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Reagilu
3. Ako užívať Reagilu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Reagilu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Reagila a na čo sa používa

Reagila obsahuje liečivo kariprazín a patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká. Používa sa na liečbu dospelých so schizofréniou.

Schizofrénia je choroba, ktorú charakterizujú príznaky, ako napríklad počutie, videnie alebo vnímanie nejestvujúcich vecí (halucinácia), podozrievavosť, mylné domnienky, nesúvislá reč a správanie, a emocionálna plochosť. Ľudia s touto chorobou sa môžu tiež cítiť depresívne, previnilo, úzkostne napäto, alebo neschopní začať alebo pokračovať v plánovaných aktivitách, neochota rozprávať, chýbajúca emocionálna odpoveď na situáciu, ktorá u iných zvyčajne vyvoláva pocity.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Reagilu

Neužívajte Reagilu
- ak ste alergický na kariprazín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate lieky na liečbu:
- hepatitídy spôsobenej vírusom hepatitídy C (lieky obsahujúce boceprevir a telaprevir)
- bakteriálnych infekcií (lieky obsahujúce klaritromycín, telitromycín a nafcilín)
- tuberkulózy (lieky obsahujúce rifampicín)
- infekcie HIV (lieky obsahujúce kobicistát, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, efavirenz a etravirín)
- hubových infekcií (lieky obsahujúce itrakonazol, posakonazol a vorikonazol)
- Cushingovho syndrómu - keď telo produkuje nadbytok kortizolu (lieky obsahujúce ketokonazol)
- depresie (rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum)* a lieky obsahujúce nefazodón)

- epilepsie a záchvatov (lieky obsahujúce karbamazepín, fenobarbital a fenytoín)
- spavosti (lieky obsahujúce modafinil)
- vysokého tlaku v pľúcach (lieky obsahujúce bosentán).

Upozornenia a opatrenia
Ihneď sa obráťte na svojho lekára:
- ak máte akékoľvek myšlienky alebo pocity na sebapoškodenie alebo spáchanie samovraždy. Samovražedné myšlienky a správanie sú viac pravdepodobné na začiatku liečby.
- ak sa u vás prejaví kombinácia horúčky, potenia, zrýchleného dýchania, stuhnutosti svalov a ospalosti alebo spavosti (môžu byť znakmi neuroleptického malígneho syndrómu).

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Reagilu alebo počas jej užívania, ak:
- ste hocikedy zažili alebo začínate zažívať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť. Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť v skorej fáze liečby Reagilou. Ak sa tak stane, obráťte sa na svojho lekára.
- ste hocikedy zažili alebo začínate zažívať nezvyčajné, mimovoľné pohyby, najčastejšie jazyka alebo tváre. Ak sa tak stane, obráťte sa na svojho lekára.
- sa vám zhorší zrak. Váš lekár vám odporučí vyšetrenie očným lekárom.
- máte nepravidelný tep srdca alebo niekto iný vo vašej rodine mal nepravidelný tep srdca (vrátane takzvaného predĺženia QT viditeľného na EKG monitore), a povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, pretože by mohli spôsobiť alebo zhoršiť túto zmenu EKG.
- máte vysoký alebo nízky krvný tlak, kardiovaskulárne ochorenie. Váš lekár bude musieť pravidelne kontrolovať váš krvný tlak.
- máte závraty pri vstávaní z dôvodu poklesu krvného tlaku, čo môže spôsobiť mdloby
- máte v anamnéze krvné zrazeniny alebo ak niekto z vašej rodiny má v anamnéze krvné zrazeniny, keďže lieky na schizofréniu boli spájané s tvorbou krvných zrazenín
- máte v anamnéze cievnu mozgovú príhodu, obzvlášť ak ste starší alebo viete, že máte iné rizikové faktory pre cievnu mozgovú príhodu. Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak u seba spozorujete akékoľvek prejavy cievnej mozgovej príhody.
- máte demenciu (strata pamäti alebo iných rozumových činností), najmä ak ste starší
- máte Parkinsonovu chorobu
- ak máte cukrovku alebo rizikové faktory pre cukrovku (napr. obezita alebo niekto z vašej rodiny trpí cukrovkou). Váš lekár vám bude musieť pravidelne kontrolovať hladinu cukru v krvi, keďže užívaním Reagily môže dôjsť k jej zvýšeniu. Prejavmi zvýšenej hladiny cukru v krvi sú nadmerný smäd, veľký objem moču, zvýšenie chuti do jedla a pocit slabosti.
- máte v anamnéze záchvaty (kŕče) alebo epilepsiu.

<u>Zvýšenie telesnej hmotnosti</u>
Reagila môže spôsobiť významný nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže ovplyvniť vaše zdravie. Váš lekár bude preto pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť.

Deti a dospievajúci
Tento liek sa neodporúča deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov u týchto pacientov.

Iné lieky a Reagila
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky nemôžete užívať spolu s Reagilou (pozri časť „Neužívajte Reagilu“).

Pri užívaní Reagily súbežne s inými liekmi môže byť potrebná úprava dávky Reagily alebo iného lieku. Tieto zahŕňajú lieky používané na liečbu:
- ochorení srdca (napr. digoxín, verapamil, diltiazem),
- krvných zrazenín antikoagulanciá (lieky na prevenciu krvných zrazanín, napr. dabigatran),
- bakteriálnych infekcií (napr. erytromycín),
- hubových infekcií (napr. flukonazol).

Reagila sa má používať opatrne v kombinácii s inými liekmi ovplyvňujúcimi vaše mentálne funkcie.

Reagila a jedlo, nápoje a alkohol
Počas liečby Reagilou nemáte piť grapefruitový džús.
Počas užívania Reagily sa vyvarujte alkoholu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia
Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Reagilou. Aj keď sa liečba ukončí, antikoncepcia sa musí používať najmenej 10 týždňov po užití poslednej dávky Reagily. To preto, lebo liečivo ostane vo vašej krvi ešte istý čas po užití poslednej dávky.

Tehotenstvo
Neužívajte tento liek počas tehotenstva, pokiaľ vám to váš lekár nenariadil.

Ak váš lekár rozhodne, že máte užívať tento liek počas tehotenstva, váš lekár bude pozorne monitorovať vaše dieťa po narodení. Toto je potrebné z dôvodu, že u novonarodených detí matiek, ktoré používali tento liek v poslednom trimestri (posledné tri mesiace) tehotenstva, sa môžu prejaviť nasledovné príznaky:
- triaška, stuhnutosť svalov a/alebo slabosť, ospalosť, nepokoj, ťažkosti s dýchaním a poruchy prijímania potravy.

Ak sa u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

Dojčenie
Nedojčite, ak užívate Reagilu, pretože nie je možné vylúčiť riziko pre dieťa. Poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Existuje malé alebo mierne riziko, že by tento liek mohol ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby týmto liekom sa môže objaviť ospanlivosť, závraty a ťažkosti so zrakom (pozri časť 4). Neveďte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že vás tento liek negatívne neovplyvňuje.

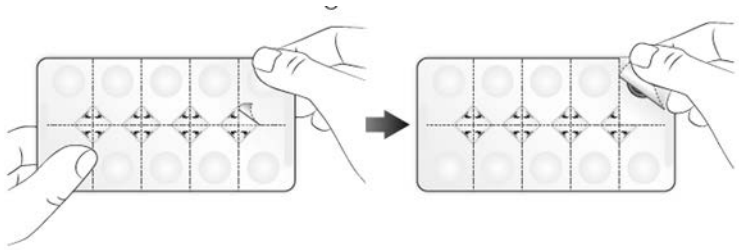
Reagila dispergovateľné tablety obsahujú sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dispergovateľnej tablete, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako užívať Reagilu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná začiatočná dávka je 1,5 mg jedenkrát denne užívaná ústami (perorálne). Potom môže váš lekár dávku postupne pomaly zvyšovať o 1,5 mg podľa toho, ako u vás liek účinkuje.
Najvyššia dávka nemá presiahnuť 6 mg jedenkrát denne.

Užívajte Reagilu každý deň v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla.
Blister neotvárajte, kým nie ste pripravený na podanie. Odtrhnite jeden jednotlivý blister z blistrovej karty pozdĺž perforovanej čiary a odlepte fóliu na blistri, aby ste odkryli tabletu. Nepretláčajte tabletu cez fóliu, pretože by to mohlo tabletu poškodiť.



Ihneď po otvorení blistra pomocou suchých rúk vyberte tabletu a položte celú dispergovateľnú tabletu na jazyk. V slinách dochádza k rýchlemu rozpadu tabliet. Tabletu nežuvajte ani neprehĺtajte celú, počkajte, kým sa rozpustí v ústach.
Prípadne rozpustite tabletu vo vode a výslednú suspenziu vypite. V tomto prípade je potrebné obsah pohára dôkladne premiešať, aby sa predišlo usadzovaniu nerozpustených zvyškov.

Ak ste pred začatím liečby Reagilou užívali iné lieky na liečbu schizofrénie, váš lekár rozhodne o tom, či vysadiť iný liek postupne alebo ihneď a ako upraviť dávku Reagily. Váš lekár vás taktiež bude informovať o postupe ako prejsť z Reagily na iný liek.

Pacienti s problémami s obličkami alebo pečeňou
Ak máte vážne problémy s obličkami alebo pečeňou, Reagila pre vás nemusí byť vhodná. Obráťte sa na svojho lekára.

Starší pacienti
Váš lekár starostlivo určí dávku vhodnú pre vaše potreby.
Reagila sa nemá užívať u starších pacientov s demenciou (stratou pamäti).

Ak užijete viac Reagily, ako máte
Ak ste užili viac Reagily, ako vám odporučil váš lekár, alebo ak ju napríklad omylom užilo dieťa, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do najbližšej nemocnice a zoberte so sebou aj balenie tohto lieku. Môžete mať závraty z dôvodu nízkeho krvného tlaku alebo nezvyčajný tep srdca, môžete sa cítiť ospalo, unavene alebo mať nezvyčajné telesné pohyby a môže vám prísť zložité stáť alebo kráčať.

Ak zabudnete užiť Reagilu
Ak zabudnete užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Ak je však už takmer čas pre ďalšiu dávku, vynechajte zabudnutú dávku a pokračujte v užívaní lieku ako zvyčajne.
Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
Ak vynecháte dve alebo viac dávok, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Reagilu
Ak prestanete užívať tento liek, jeho účinky u vás pominú. Ani ak sa cítite lepšie, nemeňte, ani neprestávajte užívať svoju dennú dávku Reagily, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár, pretože sa môžu vrátiť vaše príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte:
- závažnú alergickú reakciu, ktorá sa prejavuje ako horúčka, opuch v ústach, na tvári, perách alebo jazyku, dýchavičnosť, svrbenie, kožná vyrážka alebo niekedy aj ako pokles krvného tlaku. (*Zriedkavý vedľajší účinok*)
- kombináciu horúčky, potenia, stuhnutosti svalov a ospalosť alebo spavosť. Môže ísť o prejavy takzvaného neuroleptického malígneho syndrómu. (*Vedľajší účinok s neznámym výskytom*)

- nevysvetliteľná bolesť svalov, svalové kŕče alebo svalová slabosť. Môže ísť o prejavy svalového poškodenia, ktoré môže spôsobiť závažné problémy s obličkami. *(Zriedkavý vedľajší účinok)*
- príznaky spojené s krvnými zrazeninami v žilách, predovšetkým na nohách (príznaky zahŕňajú opuch, bolesť a sčervenanie na nohe), ktoré môžu putovať krvnými cievami do pľúc a tak spôsobovať bolesť na hrudníku a dýchacie ťažkosti. (*Vedľajší účinok s neznámym výskytom*)
- myšlienky alebo pocity na sebapoškodenie alebo spáchanie samovraždy, pokus o samovraždu. *(Menej častý vedľajší účinok)*

Ďalšie vedľajšie účinky
Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- pocit nepokoja alebo neschopnosť pokojne sedieť
- parkinsonizmus, zdravotný stav s mnohými rôznymi príznakmi, ktoré zahŕňajú znížené alebo pomalé pohyby, pomalosť myslenia, zášklby pri ohýbaní končatín (stuhnutosť ozubeného kolesa), nerovnomerné kroky, triaška, malá alebo žiadna mimika, svalová stuhnutosť, slintanie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- úzkosť
- ospalosť, ťažkosti so spánkom, nezvyčajné sny, nočné mory, námesačnosť
- závraty
- mimovoľné točivé pohyby a zvláštne držanie tela
- nadmerné škrípanie zubov alebo zvieranie čeľustí, slintanie, neustále žmurkanie v reakcii na poklepanie čela (neprirodzený reflex), ťažkosti s pohybom, porucha pohybu jazyka (tieto sa nazývajú extrapyramídové príznaky)
- rozmazané videnie
- vysoký krvný tlak
- rýchly nepravidelný tep srdca
- znížená alebo zvýšená chuť do jedla
- nevoľnosť
- vracanie
- zápcha
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- únava
- nasledovné môžu byť pozorované v laboratórnych testoch:
  - zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
  - zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi
  - nezvyčajné množstvo lipidov (napr. cholesterol a/alebo tuk) v krvi

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- depresia
- náhla a závažná zmätenosť
- pocit točenia
- nepríjemný, neprirodzený vnem hmatu
- ospalosť, nedostatok energie alebo nedostatok záujmu o veci
- mimovoľné pohyby, najčastejšie jazyka alebo tváre. To sa môže objaviť po krátkom aj dlhodobom užívaní
- zníženie alebo zvýšenie sexuálnej túžby, problémy s erekciou
- podráždenie oka, vysoký očný tlak, slabý zrak
- problém zaostriť z videnia na diaľku alebo vidieť na blízko
- nízky krvný tlak
- abnormálny záznam EKG, abnormálne nervové impulzy v srdci
- pomalý nepravidelný tep srdca
- čkanie
- pálenie záhy

- smäd
- bolesť pri močení
- neprirodzene časté a objemné močenie
- svrbenie
- vyrážka
- cukrovka
- nasledovné môžu byť pozorované v laboratórnych testoch:
  - nezvyčajná hladina sodíka v krvi
  - zvýšenie hladiny glukózy v krvi (krvný cukor), zvýšenie hladiny žlčového pigmentu (bilirubín) v krvi
  - anémia (zníženie počtu červených krviniek)
  - zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek
  - zníženie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) v krvi

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- záchvat
- strata pamäti, strata reči
- nepríjemný pocit v oku na jasnom svetle, zahmlenie šošovky v oku vedúce k zníženiu videnia (šedý zákal)
- ťažkosti s prehĺtaním
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, čo u vás môže spôsobiť vyššiu náchylnosť k infekciám
- zníženie funkcie štítnej žľazy

Vedľajšie účinky s neznámym výskytom (frekvencia výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- zápal pečene (bolesť v pravej hornej časti brucha, zažltnutie očí a kože, slabosť, horúčka)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Reagilu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred vlhkom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Reagila obsahuje

- Liečivo je kariprazín.
  Reagila 1,5 mg: Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

Reagila 3 mg: Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.
Reagila 4,5 mg: Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.
Reagila 6 mg: Jedna dispergovateľná tableta obsahuje kariprazínium-chlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

- Ďalšie zložky sú:
  Manitol (E 421), kukuričný škrob, sodná soľ karboxymetylškrobu typ A, kyselina jablčná (E 296), stearylfumarát sodný (E 485), oxid kremičitý (E 551) (pozri tiež časť 2 – Reagila dispergovateľné tablety obsahujú sodík).

Ako vyzerá Reagila a obsah balenia

- Reagila 1,5 mg dispergovateľné tablety: biela alebo takmer biela trojuholníková bikonvexná tableta. Priemer tablety je cca 8 mm a hrúbka je cca 3-4 mm. Na jednej strane je vyryté „C2“, druhá strana je bez značenia.

- Reagila 3 mg dispergovateľné tablety: biela alebo takmer biela okrúhla bikonvexná tableta. Priemer tablety je 7 mm a hrúbka je cca 3-4 mm. Na jednej strane je vyryté „C3“, druhá strana je bez značenia.

- Reagila 4,5 mg dispergovateľné tablety: biela alebo takmer biela štvorcová bikonvexná tableta. Priemer tablety je cca 7 mm a hrúbka je cca 3-4 mm. Na jednej strane je vyryté „C4“, druhá strana je bez značenia.

- Reagila 6 mg dispergovateľné tablety: biela alebo takmer biela oválna bikonvexná tableta. Šírka tablety je 5 mm, dĺžka je 8,5 mm a hrúbka je cca 3-4 mm. Na jednej strane je vyryté „CI“, druhá strana je bez značenia.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg a 6 mg dispergovateľné tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich 28 alebo 30 dispergovateľných tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné a aktualizované informácie o tomto lieku sú dostupné po naskenovaní QR kódu uvedeného nižšie a na škatuli do smartfónu.
Rovnaké informácie sú tiež dostupné na webovej stránke: www.reagila.com

'Doplniť QR kód' + www.reagila.com

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.