

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
Reagila 3 mg твърди капсули
Reagila 4,5 mg твърди капсули
Reagila 6 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин (cariprazine).

Reagila 3 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0003 mg алура червено АС (Е 129).

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0008 mg алура червено АС (Е 129).

Reagila 6 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин (cariprazine).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 0,0096 mg алура червено АС (Е 129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) с бяло непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис "GR 1.5" върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 3 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) със зелено непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 3” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) със зелено непрозрачно капаче и зелено непрозрачно тяло, с отпечатан с бяло мастило надпис “GR 4.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 6 mg твърди капсули

Твърда желатинова капсула, размер 3 (с дължина приблизително 15,9 mm) с лилаво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 6” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Reagila е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза карипразин е 1,5 mg веднъж дневно. След това дозата може да се повиши постепенно на стъпки по 1,5 mg до максимална доза 6 mg/ден, ако е необходимо. Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза, съгласно клиничната оценка на лекувания лекар. Поради дългия полуживот на карипразин и на неговите активни метаболити, промяната на дозата няма да даде голямо отражение върху плазмените концентрации в продължение на няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции и отговор към лечението в продължение на няколко седмици след започване на прием на карипразин, както и след всяка промяна на дозата (вж. точка 5.2).

Преминаване от друг антипсихотик към карипразин

Когато се преминава от лечение с друг антипсихотик към карипразин трябва да се има предвид постепенно кръстосано титриране, като при започване на лечение с карипразин постепенно се спира предишното лечение.

Преминаване от карипразин към друг антипсихотик

Когато се преминава от лечение с карипразин към друг антипсихотик, не е необходимо постепенно кръстосано титриране; новият антипсихотик трябва да се започне с най-ниската доза, докато приемът на карипразин се преустанови. Трябва да се има предвид, че плазмените концентрации на карипразин и неговите активни метаболити ще се понижат до 50% приблизително за една седмица (вж. точка 5.2).

Пропусната доза

Ако пациент пропусне доза, той трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро. Ако обаче е почти време за следващата доза, пропусната доза трябва да бъде прескочена и следващата доза да се вземе в обичайното време. Не се препоръчва да се взема двойна доза, за да се компенсира пропусната доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 30 ml/min и < 89 ml/min). Безопасността и ефикасността на кариразин не са оценявани при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min). Употребата на кариразин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 5-9). Безопасността и ефикасността на кариразин не са оценявани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 10 и 15). Употребата на кариразин не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Наличните данни при пациенти в старческа възраст, на възраст ≥ 65 години, лекувани с кариразин, не са достатъчни, за да се определи дали при тези пациенти отговорът към лечението е различен в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). Дозата при пациенти в старческа възраст трябва да бъде внимателно избрана.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кариразин не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни.

Начин на приложение

Reagila е предназначен за перорално приложение веднъж дневно, по едно и също време на деня, със или без храна.

Reagila таблетки, диспергиращи се в устата, може да се използват като алтернатива на Reagila твърдите капсули при пациенти, които изпитват затруднения при преглъщане на твърдите капсули или които имат предпочитание към таблетки, диспергиращи се в устата.

Употребата на алкохол трябва да се избягва, когато се приема кариразин (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение със силни или умерени индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидни мисли и суицидно поведение

Вероятността за поява на суицидно поведение (суицидни мисли, опит за самоубийство и самоубийство) е присъща на психичните заболявания и обикновено се съобщава в началото на лечението или при преминаване към лечение с антипсихотици. Лечението с антипсихотици трябва да бъде под внимателно наблюдение при пациенти с висок риск.

Акатизия, безпокойство

Акатизия и безпокойство са чести нежелани реакции към антипсихотиците. Акатизия е двигателно разстройство, характеризиращо се с чувство на вътрешно безпокойство и

непреодолима нужда от непрекъснато движение, като и действия като поклащане при стоене или седене, повдигане на краката както при маршируване на място, нервно често кръстосване на краката при седене. Тъй като карипразин причинява акатизия и безпокойство, той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са предразположени или проявяват симптоми на акатизия. Акатизия се развива в началото на лечението. Затова е важно проследяването в първата фаза на лечението. Мерките за предотвратяване включват бавно повишаване на дозата, мерките за лечение включват бавно понижаване на дозата карипразин или на лекарствения продукт срещу екстрапирамидни симптоми (EPS). Дозата може да се променя според индивидуалния отговор и поносимост (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

Тардивна дискинезия е синдром, който се състои от потенциално необратими, ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или лицето, който може да се развие при пациенти на лечение с антипсихотици. Ако при пациент, приемащ карипразин, възникнат признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли спиране на лечението.

Болест на Parkinson

При назначаване на лечение с антипсихотични лекарствени средства при пациенти с болест на Parkinson може да се обостри подлежащото заболяване и да се влошат симптомите на болестта на Parkinson. Затова лекарят трябва да прецени ползата спрямо риска, когато предписва карипразин на пациенти с болест на Parkinson.

Очни симптоми/катаракта

При предклиничните проучвания на карипразин е установено помътняване на лещата/катаракта при кучета (вж. точки 4.8 и 5.3). Въпреки това не е установена причинно-следствена връзка между измененията в лещата/катаракта и карипразин, наблюдавани при проучвания при хора. Затова пациенти, които развият симптоми, потенциално свързани с катаракта, трябва да бъдат съветвани да се прегледат от офталмолог, както и да се прецени дали лечението да бъде продължено.

Невролгетичен малигнен синдром (НМС)

Във връзка с лечение с антипсихотици е съобщавана проява на комплекс от симптоми, наречен НМС, с потенциално летален изход. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, повишени серумни нива на креатин фосфокиназа, променен психичен статус, данни за вегетативна нестабилност (неравномерен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнителни признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми, които показват наличие на НМС, или ако има необяснимо висока температура без други клинични изяви на НМС, трябва да се спре незабавно приемът на карипразин.

Гърчове и конвулсии

Карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или конвулсии, тъй като може да понижи гърчовият праг.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Карипразин не е изследван при пациенти в старческа възраст с деменция и не се препоръчва за лечение на пациенти с деменция поради повишен риск от обща смъртност.

Риск от мозъчно-съдови инциденти (МСИ)

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания с някои атипични

антипсихотици е наблюдавано приблизително 3-кратно повишение на риска от МСИ при популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск и при други антипсихотици или други популации пациенти. Карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Сърдечносъдови нарушения

Промени в артериалното налягане

Карипразин може да предизвика ортостатична хипотония, както и хипертония (вж. точка 4.8). Карипразин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, предразполагащо към промени в кръвното налягане. Необходимо е проследяване на артериалното налягане.

Промени в електрокардиограмата (ЕКГ)

Удължаване на QT интервала може да се развие при пациенти, лекувани с антипсихотици. Не е установено удължаване на QT интервала при карипразин в сравнение с плацебо в клинично проучване, оценяващо удължаването на QT интервала (вж. точка 5.1). При клиничните проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщени при лечение с карипразин (вж. точка 4.8). Затова карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, при пациенти с фамилна анамнеза за удължен QT интервал и при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала (вж. точка 5.1).

Венозна тромбоемболия (VTE)

Случаи на VTE се съобщават при лечение с антипсихотични средства. Тъй като пациентите, приемащи антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за VTE, преди и по време на лечение с карипразин трябва да бъдат установени всички възможни рискови фактори за VTE и да бъдат взети превантивни мерки.

Хипергликемия и захарен диабет

При пациенти с диагноза захарен диабет или с рискови фактори за такъв (напр. затлъстяване, фамилна анамнеза за захарен диабет), които са започнали лечение с атипични антипсихотични средства, трябва да бъдат проследявани серумните нива на глюкоза. В клинични проучвания с карипразин са съобщавани нежелани реакции, свързани с промени в нивата на глюкозата (вж. точка 5.1).

Промени в теллото

Наблюдавано е значително повишаване на телесното тегло при лечение с карипразин. Пациентите трябва редовно да проследяват телесното си тегло (вж. точка 4.8).

Съпътстващо лечение с умерени инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на карипразин с умерени инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишена експозиция на общия карипразин. Препоръчва се индивидуално проследяване на отговора и поносимостта към лечението и, ако е необходимо, дозата карипразин трябва (временно) да бъде понижена, с оглед на потенциалното повишаване на експозицията (вж. точка 4.5).

Помощни вещества с известно действие

Reagila 3 mg, 4,5 mg и 6 mg твърди капсули съдържат алура червено АС (Е 129), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят кариразин

Метаболизмът на кариразин и неговите основни активни метаболити, дезметилкариразин (DCAR) и дидезметилкариразин (DDCAR), се медира основно чрез CYP3A4, с минимално участие на CYP2D6.

Инхибитори на CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, води до двукратно повишаване на плазмената експозиция на общия кариразин (сумата от кариразин и неговите активни метаболити) по време на краткотраен (4 дни) едновременно прием, като трябва да се имат предвид несвързаните и несвързаните+свързаните групи.

Поради продължителния полуживот на активните производни и кариразин, може да се очаква по-нататъшно повишаване на плазмената експозиция на общия кариразин при по-продължително едновременно лечение. Затова едновременното приложение на кариразин със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, интраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин (500 mg два пъти дневно), който е умерен инхибитор на CYP3A4, води до средно повишаване на плазмената експозиция на общия кариразин с 1,4 пъти (диапазон 1,03-2,32 пъти) след 3-седмично едновременно приложение. Затова по време на период на едновременно приложение на кариразин с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. еритромицин, флуконазол, дилтиазем, верапамил) се препоръчва проследяване на индивидуалния отговор и поносимост и, ако е необходимо, дозата кариразин трябва (временно) да бъде понижена, като се вземе предвид потенциалното повишаване на експозицията. Поради продължителния полуживот на кариразин и неговите активни метаболити, започването или спирането на лечение с умерен инхибитор на CYP 3A4 или промяна на дозата, няма да се отрази напълно на плазмените лекарствени нива до няколко седмици. Пациентите трябва да се проследяват за нежелани реакции и отговор към лечението в продължение на няколко седмици след започване или спиране на взаимодействащото лекарство или след всяка промяна на дозата кариразин.

Трябва да се избягва консумирането на сок от грейпфрут.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на кариразин със силни и умерени индуктори на CYP3A4 може да доведе до значително понижаване на експозицията на общ кариразин, поради което едновременното приложение на кариразин и силни или умерени индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP2D6

CYP2D6 медираните пътища имат минимална роля при метаболизма на кариразин, а основният метаболитен път е чрез CYP3A4 (вж. точка 5.2). Затова е малко вероятно инхибиторите на CYP2D6 да имат клинично значим ефект върху метаболизма на кариразин.

Потенциал на кариразин да повлиява действието на други лекарствени продукти

Субстрати на P-гликопротеин (P-gp)

При *in vitro* условия кариразин е инхибитор на P-gp, при теоретично максималната му концентрация в червата. Въпреки че клиничните последствия от този ефект не са напълно изяснени, употребата на субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като дабигатран и дигоксин, може да наложи допълнително проследяване и коригиране на дозата.

Хормонални контрацептиви

В проучване за лекарствени взаимодействия, 28-дневно лечение с кариразин в доза 6 mg

дневно няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Фармакодинамични взаимодействия

Предвид основния ефект на карипразин върху централната нервна система, повишено внимание е необходимо когато Reagila се комбинира с други лекарствени продукти, които действат върху централната нервна система, и с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Reagila. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и поне 10 седмици след приема на последната доза Reagila.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на карипразин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации по време на развитието при плъхове (вж. точка 5.3).

Не се препоръчва употребата на Reagila по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Трябва да се използват средства за контрацепция поне 10 седмици след прекратяване на лечението с карипразин поради бавното елиминиране на карипразин и неговите активни производни.

При новородените, с експозиция на антипсихотици (включително карипразин) по време на третото тримесечие от бременността, има риск за възникване на нежелани реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Тези усложнения са различни по тежест, като в някои случаи симптомите са се самоограничили, докато в други случаи е била необходима интензивна грижа за новородените и продължителна хоспитализация. Поради това е необходимо стриктно наблюдение на новородените.

Кърмене

Не е известно дали карипразин и неговите основни активни метаболити се екскретират в кърмата при хора. Карипразин и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да бъде изключен рискът за новородените/кърмачетата. По време на лечение с карипразин трябва да се прекъсне кърменето.

Фертилитет

Не са оценявани ефектите на карипразин по отношение на фертилитета при хора. В проучванията при плъхове са наблюдавани намален фертилитет и концепция при женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Карипразин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не работят с опасни машини, включително да не управляват автомобили, докато не са напълно сигурни, че лечението с

Reagila няма неблагоприятно влияние върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) на кариразин в дозовия диапазон (1,5-6 mg) са акатизия (19%) и паркинсонизъм (17,5%). Повечето от тези събития са леки до умерени по тежест.

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР въз основа на сборни данни от проучвания на кариразин при пациенти с шизофрения са представени по системо-органен клас и предпочитан термин в Таблица 1.

Нежеланите реакции са подредени MedDRA Системо-органен клас и по честота, като най-честата е на първо място, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, които се появяват при пациенти с шизофрения

MedDRA Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия Еозинофилия	Неутропения	
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Понижаване на тироид-стимулиращ хормон в кръвта	Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Повишаване на теглото Намален апетит Повишен апетит	Абнормни нива на натрий в кръвта Захарен диабет Повишение на глюкозата в кръвта		
Психични нарушения		Разстройства на съня ¹ Тревожност	Суицидно поведение Делириум Депресия Понижено либидо Повишено либидо Ерекtilна дисфункция		
Нарушения	Акатизия ²	Седация	Тардивна	Гърчове/кон	Невролеп

MedDRA Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестн а честота
на нервната система	Паркинсонизъм ³	Замаяност Дистония ⁴ Други екстрапирамидни заболявания и нарушения с необичайни движения ⁵	дискинезия Дискинезия ⁶ Дизестезия Летаргия	вулсии Амнезия Афазия	тичен малигнен синдром
Нарушения на очите		Замъглено зрение	Повишено вътречно налягане Нарушение на акомодацията Намалена острота на зрението Дразнене на очите	Катаракта Фотофобия	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго		
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Нарушение на сърдечната проводимост Брадикардия Удължен QT интервал в електрокардио грамата Необичайни Т-вълни в електрокардио грамата		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Хълцане		
Стомашно- чревни нарушения		Повръщане Гадене Запек	Гастро-езофагична рефлуксна болест	Дисфагия	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими	Повишен билирубин в кръвта		Токсичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус Обрив		
Нарушения на мускулно-		Повишена креатин		Рабдомиолиза	

MedDRA Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота
скелетната система и съединителната тъкан		фосфокиназа в кръвта			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Полакизурия		
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Жажда		

¹Нарушения на съня: безсъние, необичайни сънища/кошмари, разстройства на денонощния ритъм на съня, дисомния, хиперсомния, начална инсомния, средна инсомния, кошмари, разстройства на съня, сомнамбулизъм, терминална (крайна) инсомния.

²Акатизия: акатизия, психомоторна хиперактивност, безпокойство.

³Паркинсонизъм: акинезия, брадикинезия, брадифрения, ригидност тип „зъбно колело“, екстрапирамидни нарушения, нарушение на походката, хипокинезия, скованост на ставите, тремор, масковидно лице, мускулна ригидност, скованост на скелетната мускулатура, скованост на врата, паркинсонизъм.

⁴Дистония: блефароспазм, дистония, стягане на мускулите, оромандибуларна дистония, тортиколис, тризмус.

⁵Други екстрапирамидни заболявания и нарушения, съпроводени с необичайни движения: нарушено равновесие, бруксизъм, лигавене, дизартрия, отклонение в походката, абнормен рефлекс на глабелата, хипорефлексия, нарушение на движенията, синдром на неспокойните крака, хиперсекреция на слюнка, нарушено движение на езика.

⁶Дискинезия: хореоатетоза, дискинезия, гримасничене, окулогирична криза, протрузия на езика.

Описание на избрани нежелани реакции

Помътняване на лещата/катаракта

Наблюдавано е развитие на катаракта по време на неклинични проучвания на карипразин (вж. точка 5.3). Затова образуването на катаракта е внимателно наблюдавано чрез изследвания с биомикроскоп по време на клинични проучвания и пациентите с налична катаракта са били изключени. По време на клиничното разработване на карпиразин за шизофрения са съобщени няколко случая на катаракта, характеризираща се с минимално помътняване на лещата, без увреждане на зрението (13/3192; 0,4%). При някои от тези пациенти е имало смущаващи фактори. Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с очите е замъглено зрение (плацебо: 1/683, 0,1%, карипразин: 22/2048, 1,1%).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В краткосрочни изпитвания, наблюдаваната честота на ЕПС е 27%; 11,5%; 30,7% и 15,1% при пациенти, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. Акатизия е съобщавана при 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. 13,6%; 5,7%; 22,1% и 5,3% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол са имали паркинсонизъм. Дистония е наблюдавана при 1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% от пациентите, лекувани съответно с

карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол.

В плацебо-контролираната част на изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта, ЕПС са наблюдавани при 13,7% в групата на карипразин в сравнение с 3,0% в плацебо групата. Акатизия се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с карипразин, спрямо 2,0% в плацебо групата. Паркинсонизъм са имали 7,8% и 1,0% съответно в групата на карипразин и плацебо.

В изпитване за негативни симптоми, ЕПС е съобщавана при 14,3% в групата, лекувана с карипразин и 11,7% в групата, лекувана с рисперидон. Акатизия е съобщавана при 10,0% от пациентите, лекувани с карипразин и 5,2% в групата на пациенти, лекувани с рисперидон. Паркинсонизъм са имали 5,2% и 7,4% в групата пациенти, лекувани съответно с карипразин и рисперидон. Най-честите случаи на ЕПС са леки до умерени по интензитет и са овладени чрез прилагане на общи анти-ЕПС лекарства. Честотата на прекратяване на лечението поради НЛР, свързани с ЕПС, е ниска.

Венозна тромбоемболия (VTE)

Случаи на VTE, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна емболия са съобщавани при антипсихотични средства – честотата е неизвестна.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

Повишени нива на чернодробните трансаминази (аланин аминотрансфераза [АЛТ], аспартат аминотрансфераза [АСТ]) са често наблюдавани при лечение с антипсихотични средства. При клиничните изпитвания на карипразин честотата на нежелани реакции на повишени АЛТ и АСТ е 2,2% при пациенти, лекувани с карипразин, 1,6% при пациенти, лекувани с рисперидон, и 0,4% при пациенти на плацебо. Нито един от пациентите, лекувани с карипразин, не е имал увреждане на черния дроб.

Промени в телесното тегло

В краткосрочни изпитвания има малко по-голямо средно увеличение на телесното тегло в групата на карипразин в сравнение с групата на плацебо съответно 1 kg и 0,3 kg. В изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта не е имало клинично значима промяна в телесното тегло от изходното ниво до края на лечението (1,1 kg при карипразин и 0,9 kg при плацебо). В отворената фаза на проучването по време на 20-седмично лечение с карипразин 9,0% от пациентите са развили потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло (определено като повишаване $\geq 7\%$), докато по време на двойносляпата фаза 9,8% от пациентите, които са продължили лечението с карипразин, са имали потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло спрямо 7,1% от пациентите, рандомизирани на плацебо след 20 седмици отворено лечение с карипразин. В изпитване за негативни симптоми средната промяна на телесното тегло е -0,3 kg за карипразин и +0,6 kg за рисперидон, като потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло е наблюдавано при 6% в групата на карипразин, докато в групата на рисперидон е 7,4%.

Удължаване на QT интервала

В клинично проучване за оценка на удължаване на QT интервала, не е установено удължаване на QT интервала при прием на карипразин в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). В други клинични проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщавани при лечение с карипразин. По време на отворения период на лечение при дългосрочно клинично проучване 3 пациенти (0,4%) са имали QTcB > 500 msec, като един от тях е имал също QTcF > 500 msec. Повишаване с > 60 msec над изходното ниво е наблюдавано при 7 пациенти (1%) за QTcB и при 2 пациенти (0,3%) за QTcF. В проучвания за дългосрочно поддържане на ефекта, по време на отворената фаза, повишаване с > 60 msec от изходното ниво е наблюдавано при 12 пациенти (1,6%) за QTcB и при 4 пациенти (0,5%) за QTcF. При двойнозаслепения период на лечение повишаване с > 60 msec от изходното ниво на QTcB е наблюдавано при 3 пациенти, лекувани с карипразин (3,1%), и при 2 пациенти, приемали плацебо (2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщение за случайно остро предозиране (48 mg/ден) при един пациент. Пациентът е получил ортостаз и седация. Пациентът се е възстановил изцяло в същия ден.

Лечение на предозиране

Лечението на предозиране трябва да се концентрира върху поддържащите мерки, включително поддържане проходимостта на дихателните пътища, подходяща оксигенация и вентилация, както и лечение на симптомите. Трябва да се започне незабавно проследяване на сърдечносъдовата функция, включително продължително проследяване чрез електрокардиограма за възможни аритмии. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се приложат антихолинергични лекарствени продукти. Тъй като кариразин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, е малко вероятно хемодиализата да е от полза за лечение на предозиране. Внимателното наблюдение и проследяване от лекар трябва да продължи до възстановяването на пациента.

Липсва специфичен антидот за кариразин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX15

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на кариразин не е напълно изяснен. Терапевтичният му ефект може да се дължи на това, че той се явява парциален агонист едновременно на допаминовите D₃, D₂ рецептори ((K_i стойности от 0,085-0,3 nM спрямо 0,49-0,71 nM съответно)) и серотониновите 5-HT_{1A} рецептори (K_i стойности от 1,4-2,6 nM), и е антагонист на 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} и хистаминовите рецептори H₁ (K_i стойности съответно 0,58-1,1 nM, 18,8 nM и 23,3 nM). Кариразин има нисък афинитет към серотониновите рецептори 5-HT_{2C} и адренергичните α₁ рецептори (K_i стойности съответно 134 nM и 155 nM). Кариразин няма забележим афинитет към холинергичните мускаринови рецептори (IC₅₀>1 000 nM). Двата основни активни метаболита, дезметилкариразин и дидезметилкариразин, имат *in vitro* сходно свързване с рецепторите и сходен профил на функционална активност с основното активно вещество.

Фармакодинамични ефекти

Неклиничните изпитвания при *in vivo* условия показват, че кариразин се свързва с D₃ рецепторите в сходна степен както с D₂ рецепторите във фармакологично ефективни дози. Има дозозависимо свързване с мозъчните допаминови D₃ и D₂ рецептори (с преференциално свързване в зони с по-висока концентрация на D₃) при пациенти с шизофрения в рамките на терапевтичния дозов диапазон на кариразин за 15 дни.

Ефектите на кариразин върху QT интервала са проучени при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство. Проведено е електрокардиографско оценяване с монитор при

129 пациенти за период над 12 часа, на изходното ниво и в стационарно състояние. Не е установено удължаване на QT интервала след прием на дози по-високи от терапевтичната (9 mg/ден или 18 mg/ден). В изпитването няма пациенти, лекувани с карипразин, при които QTc интервалът да се е удължил с ≥ 60 msec от изходната стойност, както няма и пациенти с QTc > 500 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при краткотрайно приложение

Ефикасността на карипразин за лечение на остра шизофрения е проучена в три многоцентрови, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани 6-седмични клинични проучвания, включващи съответно 1 754 пациенти на възраст от 18 до 60 години. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво до седмица 6 в общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) и вторична крайна точка е промяната от изходното ниво до седмица 6 в скорът съгласно скалата на Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)) във всички изпитвания при пациенти с остра шизофрения. В многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 1,5 mg, 3,0 mg и 4,5 mg карипразин и 4,0 mg рисперидон, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. В друго многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 3,0 mg и 6,0 mg карипразин и 10 mg арипипразол, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. В трето многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани/променливи дози по 3,0-6,0 mg и 6,0-9,0 mg карипразин, като двете групи дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо.

Съответните стойности за първичния параметър на резултата са обобщени в Таблица 2 по-долу. Съответните стойности за вторичния параметър на резултата (CGI) и допълнителните крайни точки подкрепят първичната крайна точка.

Таблица 2. Промяна от изходното ниво на седмица 6 в общия скор по PANSS при проучвания за остра екзацербация на шизофрения —ITT популация

	Изходно ниво Средно $\pm$ SD	Промяна LS средно (SE)	Разлика в лечението спрямо плацебо (95% CI)	P-стойност
PANSS общ (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Плацебо	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 mg/ден	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Карипразин 3 mg/ден	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Карипразин 4,5 mg/ден	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Рисперидон 4 mg/ден	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Плацебо	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 mg/ден	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Карипразин 6 mg/ден	95,7 $\pm$ 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Арипипразол 10 mg/ден	95,6 $\pm$ 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Плацебо	96,6 $\pm$ 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин 3 до 6 mg/ден	96,3 $\pm$ 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029

Карипразин 6 до 9 mg/ден	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001
--------------------------	------------	-------------	--------------------	----------

CI = доверителен интервал; ITT = intent to treat; LS средно = средна стойност по метода на най-малките квадрати; PANSS = Скала за позитивни и негативни симптоми.

*в сравнение с плацебо

Ефикасност при продължителна употреба

Ефикасността на карипразин за поддържане на антипсихотичен ефект е проучвано в дългосрочно, клинично изпитване с рандомизирано преустановяване на лечението. Общо 751 пациенти с остри симптоми на шизофрения са получавали карипразин 3-9 mg/ден в продължение на 20 седмици, от които 337 са получавали карипразин в дозов диапазон от 3 до 6 mg/дневно. Стабилизирани пациенти след това са рандомизирани двойнослепено да приемат фиксирани дози от 3 до 6 mg карипразин (n=51) или плацебо (n=51) двойнозаслепено в продължение до 72 седмици. Първичният резултат на проучването е времето до рецидив. До края на проучването 49,0% от пациентите, приемали плацебо, спрямо 21,6% от пациентите, приемали карипразин, са получили рецидив на симптомите на шизофрения. Времето до рецидив (92 спрямо 326 дни - според данни от 25-ия персентил) е било значително по-дълго в групата на карипразин спрямо групата на плацебо (p=0,009).

Ефикасност при преобладаващо негативни симптоми на шизофрения

Ефикасността на карипразин при лечение на преобладаващо негативни симптоми на шизофрения е проучвана в 26 седмично, многоцентрово, двойнослепено, контролирано с активен компаратор клинично проучване. Карипразин (дозов диапазон 3-6 mg, таргетна доза 4,5 mg) е изследван в сравнение с рисперидон (диапазон на дозиране от 3-6 mg, таргетна доза 4 mg) при пациенти с постоянни, преобладаващи негативни симптоми на шизофрения (n=461). 86% от пациентите са на възраст под 55 години, а 54% от тях са мъже.

Постоянни преобладаващи негативни симптоми се определят като симптоми, продължаващи за период най-малко 6 месеца с високо ниво на негативни симптоми и ниско ниво на позитивни симптоми [PANSS фактор скор за негативни симптоми ≥ 24 , скор ≥ 4 за минимум 2 от 3 PANSS елемента (N1: изравнен афект, N4: липса на воля и N6: бедност на речта) и PANSS фактор скор за позитивни симптоми ≤ 19]. Пациентите с вторични негативни симптоми, като умерени до тежки депресивни симптоми и клинично значими симптоми на паркинсонизъм (ЕПС) са изключени от участие.

Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрене по отношение на промяната спрямо изходното ниво на първичния параметър за ефикасност - PANSS фактор скор за негативни симптоми (PANSS-FSNS) (p<0,001). Статистически значима разлика (p=0,002), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 14 нататък (Таблица 3). Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрене по отношение промяната спрямо изходното ниво на вторичния параметър за ефикасност, общ скор по Скалата за личностно и социално функциониране (Personal and Social Performance (PSP)) (p<0,001). Статистически значима разлика (p<0,001), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 10 нататък (Таблица 3).

Разликите в резултатите по скалите за Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impression Severity) (p=0,005) и Подобрене (p<0,001), както и степента на отговор по PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ подобрене на Седмица 26; p=0,003), подкрепят резултатите за първичните и вторичните параметри за ефикасност.

Таблица 3 Обобщение на резултатите от изпитването RGH-188-005

Параметри на ефикасност	Карипразин LS средно	Рисперидон LS средно	Оценена разлика в лечението	95% CI	P-стойност
PANSS-FSNS на изходно ниво	27,8	27,5	-	-	-

PANSS-FSNS на седмица 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS -FSNS CfB до седмица 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общ скор по PSP на изходно ниво	48,8	48,2	-	-	-
Общ скор по PSP на седмица 26	64,0	59,7	-	-	-
Общ скор по PSP CfB до седмица 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = промяна спрямо изходното ниво

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с карипразин за една или повече подгрупи от педиатричната популация при лечението на шизофрения. Вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Карипразин има два фармакологично активни метаболита със сходни активности като карипразин – дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR). Общата експозиция на карипразин (сумата от карипразин + DCAR и DDCAR) достига 50% от експозицията в стационарно състояние приблизително след 1 седмица при ежедневно прилагане, докато 90% от експозицията в стационарното състояние се достига за 3 седмици. В стационарно състояние експозицията на DDCAR е приблизително два до три пъти по-висока от тази на карипразин, а експозицията на DCAR е приблизително 30% от експозицията на карипразин.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на карипразин не е известна. Карипразин се абсорбира добре след перорално приложение. След многократно приложение пиковите плазмени концентрации на карипразин и неговите основни активни метаболити като цяло се достига приблизително 3-8 часа след прием на дозата.

Приложение на единична доза 1,5 mg карипразин с храна, богата на мазнини (900 до 1 000 калории), не повлияват значително C_{max} или AUC на карипразин ($AUC_{0-\infty}$ се повишава с 12%, C_{max} се понижава с <5% след хранене спрямо прием на гладно). Ефектът на храната върху експозицията на метаболитите DCAR и DDCAR е също минимален.

Карипразин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Според данните от популационен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение (V/F) е 916 l за карипразин, 475 l за DCAR и 1 568 l за DDCAR, което показва екстензивно разпределение на карипразин и неговите основни активни метаболити. Карипразин и неговите основни активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (96 до 97% за CAR, 94% до 97% за DCAR и 92% до 97% за DDCAR).

Биотрансформация

Метаболизмът на карипразин включва деметилиране (DCAR и DDCAR), хидроксилиране (хидроксикарипразин HCAR) и комбинация от деметилиране и хидроксилиране (хидрокси-дезметилкарипразин HDCAR и хидрокси-дидезметилкарипразин HDDCAR). Метаболитите HCAR, HDCAR и HDDCAR след това се биотрансформират до техните съответни сулфатни и

глюкуронидни конюгати. Чрез деалкилиране и последващо окисление на карипразин се образува допълнителен метаболит дездихлорофенилпиперазинкарипразинова (DDCPPCAR) киселина.

Карипразин се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DCAR и HCAR. DCAR допълнително се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DDCAR и HDCAR. DDCAR допълнително се метаболизира до HDDCAR от CYP3A4.

Карипразин и неговите основни активни метаболити не са субстрати на P-гликопротеин (P-gp), транспортния полипептид на органични аниони 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3), и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Това предполага, че взаимодействието на карипразин с инхибитори на P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP е малко вероятно.

Елиминиране

Елиминирането на карипразин и неговите основни активни метаболити е главно чрез чернодробен метаболизъм. След приложение на 12,5 mg/ден карипразин на пациенти с шизофрения, 20,8% от дозата се екскретира в урината, като карипразин и негови метаболити.

Като непроменен карипразин се екскретира 1,2% от дозата в урината и 3,7% от дозата във фекалиите.

Средният терминален полуживот (1 до 3 дни за карипразин и DCAR и 13 до 19 дни за DDCAR) не е показателен за времето необходимо за достигане на стационарно състояние или за понижаването на плазмената концентрация след прекратяване на лечението. При лечението на пациенти на карипразин е по-подходящо използването на ефективното време на полуживот отколкото терминалният полуживот. Ефективният (функционален) плазмен полуживот е приблизително 2 дни за карипразин и DCAR, 8 дни за DDCAR и приблизително една седмица за общия карипразин. Плазмената концентрация на общия карипразин ще се понижи постепенно след прекъсване на приема или спиране на лечението. Плазмената концентрация на общия карипразин се понижава с 50% за приблизително една седмица и с повече от 90% се понижава концентрацията на общия карипразин за приблизително 3 седмици.

Линейност

След повторно приложение плазмената експозиция на карипразин и неговите два основни активни метаболита дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR) се повишават пропорционално в рамките на терапевтичния дозов диапазон от 1,5 до 6 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Направен е популационен фармакокинетичен модел като са използвани данни от пациенти, включени в клинична програма за лечение на шизофрения с карипразин, които са с различна степен на бъбречна функция, включително нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 90 ml/min), както и пациенти с лека (CrCl 60 до 89 ml/min) и умерена степен (CrCl 30 до 59 ml/min) на бъбречно увреждане. Не е открита значима връзка между плазмения клирънс на карипразин и креатининовия клирънс.

Карипразин не е оценен при пациенти с тежка степен ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Клинично изпитване от 2 части (единична доза 1 mg карипразин [Част А] и дневна доза 0,5 mg карипразин за 14 дни [Част В]) е проведено при пациенти с различна степен на нарушение на чернодробната функция (Клас А и В по Child-Pugh). В сравнение със здрави участници, пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане имат до около 25% по-висока експозиция (C_{max} и AUC) на карипразин и до около 45% по-ниска експозиция на основните

активни метаболити дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин, след единична доза 1 mg карипразин или 0,5 mg карипразин за 14 дни.

Общата експозиция (AUC и C_{max}) на карипразин и активните му производни ($CAR+DCAR+DDCAR$) се понижава с 21-22% и 13-15% съответно при лека и умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници, ако се вземат предвид концентрациите на несвързани + свързани вещества, докато общо при несвързаните вещества е изчислено понижение с 12-13% и повишение с 20-25% съответно при пациентите с лека и умерена степен на чернодробно увреждане след многократно прилагане на карипразин.

Карипразин не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Възраст, пол и раса

В популяционен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри (AUC и C_{max} на сумата от карипразин и неговите основни активни метаболити) въз основа на възраст, пол и раса. Този анализ включва 2 844 пациенти от различни раси, включващи 536 пациенти на възраст от 50 до 65 години. От тези 2 844 пациенти, 933 са от женски пол (вж. точка 4.2). Данните са ограничени при пациенти в старческа възраст над 65 години.

Тютюнопушене

Тъй като карипразин не е субстрат на CYP1A2, не се очаква тютюнопушенето да повлияе на фармакокинетиката му.

Потенциал на карипразин да повлияе на други лекарствени продукти

При *in vitro* условия карипразин и неговите основни активни метаболити не индуцират ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не са инхибитори на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Карипразин и неговите основни активни метаболити не са инхибитори на транспортерите OATP1B1, OATP1B3, BCRP, транспортера на органични катиони 2 (OCT2) и транспортерите на органични аниони 1 и 3 (OAT1 и OAT3) при *in vitro* условия. DCAR и DDCAR също не инхибират транспортера P-гр, въпреки че карипразин е инхибитор на P-гр в червата (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карипразин причинява двустранна катаракта и вторични промени на ретината (отлепване и кистозна дегенерация) при кучета. Експозицията (AUC на общ карипразин) при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) за очна токсичност е 4,2 пъти клиничната (AUC) експозиция при максималната препоръчителна доза 6 mg/ден при хора. При плъхове албиноси е наблюдавана повишена честота на дегенерация на ретината/атрофия при 2-годишно изпитване с клинично значими експозиции.

Наблюдавана е белодробна фосфолипидоза при плъхове, кучета и мишки (със или без възпаление) и в кортекса на надбъбречната жлеза при кучета при клинично значима експозиция. Наблюдавано е възпаление на белите дробове при кучета при прилагане за 1 година при NOAEL и експозиция, изразена чрез $AUC - 2,7$ (при мъжки) и $1,7$ (при женски) пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора. Не е наблюдавано възпаление в края на двумесечен период без прием на лекарство при експозиция 4,2 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора, въпреки че възпаление все още е налично при по-високи дози.

Хипертрофия на кортекса на надбъбречната жлеза е наблюдавана при 4,1 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора, при плъхове (само женски) и при клинично значими плазмени концентрации на общ карипразин при мишки. При кучета е наблюдавана обратима хипертрофия/хиперплазия и вакуолизация/везикулизация на кортекса на

надбъбречната жлеза при NOAEL 4,2 пъти клинична експозиция при максималната препоръчителна доза.

При женски плъхове е наблюдаван по-нисък фертилитет и контрацепция при клинично значима експозиция, на база mg/m^2 телесна повърхност. Не са забелязани ефекти по отношение на мъжкия фертилитет при експозиция до 4,3 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора.

Приложението на карипразин при плъхове по време на периода на органогенеза причинява малформации, по-малък брой преживели малки и забавяне в развитието при експозиция на активното вещество по-ниска от тази при максималната препоръчителна доза при хора 6 $\text{mg}/\text{ден}$. При зайци карипразин причинява токсичност при майката, но не и при фетуса, при експозиция 5,8 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора.

Приложението на карипразин при бременни плъхове по време на периода на органогенеза, по време на бременност и лактация при клинично значима експозиция, понижава постнаталната преживяемост, теглото при раждане и теглото след отбиване от кърмене при първото поколение малки. Допълнително са наблюдавани бледност, ниска телесна температура и забавено развитие (бъбречните папили не се са развили/развили са се слабо и е понижен слуховият отговор при стряскане при мъжки индивиди), при липса на токсичност при майката. Репродуктивната способност при първото поколение малки не е засегната, въпреки че при второто поколение малки също са наблюдавани сходни клинични признаци и по-ниско телесно тегло.

Карипразин и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано (царевично) нишесте
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата (капсула от 1,5 mg)

Титанов диоксид (E 171)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 3 mg)

Алура червено AC (E 129)
Брилянтно синьо FCF (E 133)
Титанов диоксид (E 171)
Жълт железен оксид (E 172)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 4,5 mg)

Алура червено AC (E 129)
Брилянтно синьо FCF (E 133)
Титанов диоксид (E 171)
Жълт железен оксид (E 172)
Желатин

Състав на капсулата (капсула от 6 mg)

Брилянтно синьо FCF (E 133)
Алура червено AC (E 129)
Титанов диоксид (E 171)
Желатин

Печатно мастило (черно: капсули от 1,5 mg, 3 mg и 6 mg)

Шеллак
Черен железен оксид (E 172)
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

Печатно мастило (бяло: капсула от 4,5 mg)

Шеллак
Титанов диоксид (E 171)
Пропиленгликол
Симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен твърд блистер от PVC/PE/PVDC, топлинно запечатан с твърдо алуминиево фолио, опакован в сгъваема картонена кутия.

Reagila 1,5 mg и Reagila 3 mg твърди капсули

Картонената опаковка съдържа 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Reagila 4,5 mg и Reagila 6 mg твърди капсули

Картонената опаковка съдържа 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/001-042

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2017 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 04 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg кариразин (cagiprazine).

Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg кариразин (cagiprazine).

Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg кариразин (cagiprazine).

Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg кариразин (cagiprazine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бяла или почти бяла, триъгълна, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката приблизително 8 mm и дебелина приблизително 3-4 mm.
Гравирана с "C2" от едната страна и гладка от другата.

Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бяла или почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката 7 mm и дебелина приблизително 3-4 mm.
Гравирана с "C3" от едната страна и гладка от другата.

Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бяла или почти бяла, квадратна, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката приблизително 7 mm и дебелина приблизително 3-4 mm.
Гравирана с "C4" от едната страна и гладка от другата.

Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бяла или почти бяла, овална, двойно изпъкнала таблетка. С ширина на таблетката 5 mm, дължина 8,5 mm и дебелина приблизително 3-4 mm. Гравирана с "CI" от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Reagila е показан за лечение на шизофрения при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза карипразин е 1,5 mg веднъж дневно. След това дозата може да се повиши постепенно на стъпки по 1,5 mg до максимална доза 6 mg/ден, ако е необходимо. Трябва да се поддържа най-ниската ефективна доза, съгласно клиничната оценка на лекувания лекар. Поради дългия полуживот на карипразин и на неговите активни метаболити, промяната на дозата няма да даде голямо отражение върху плазмените концентрации в продължение на няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции и отговор към лечението в продължение на няколко седмици след започване на прием на карипразин, както и след всяка промяна на дозата (вж. точка 5.2).

Преминаване от друг антипсихотик към карипразин

Когато се преминава от лечение с друг антипсихотик към карипразин трябва да се има предвид постепенно кръстосано титриране, като при започване на лечение с карипразин постепенно се спира предишното лечение.

Преминаване от карипразин към друг антипсихотик

Когато се преминава от лечение с карипразин към друг антипсихотик, не е необходимо постепенно кръстосано титриране; новият антипсихотик трябва да се започне с най-ниската доза, докато приемът на карипразин се преустанови. Трябва да се има предвид, че плазмените концентрации на карипразин и неговите активни метаболити ще се понижат до 50% приблизително за една седмица (вж. точка 5.2).

Пропуснатата доза

Ако пациент пропусне доза, той трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро. Ако обаче е почти време за следващата доза, пропуснатата доза трябва да бъде прескочена и следващата доза да се вземе в обичайното време. Не се препоръчва да се взема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 30 ml/min и < 89 ml/min). Безопасността и ефикасността на карипразин не са оценявани при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30$ ml/min). Употребата на карипразин не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 5-9). Безопасността и ефикасността на карипразин не са оценявани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен по Child-Pugh между 10 и 15).

Употребата на карипразин не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Наличните данни при пациенти в старческа възраст, на възраст ≥ 65 години, лекувани с карипразин, не са достатъчни, за да се определи дали при тези пациенти отговорът към лечението е различен в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). Дозата при пациенти в старческа възраст трябва да бъде внимателно избрана.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на карипразин не са установени при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни.

Начин на приложение

Reagila е предназначен за перорално приложение веднъж дневно, по едно и също време на деня, със или без храна.

Reagila таблетки, диспергиращи се в устата, може да се използват като алтернатива на Reagila твърдите капсули при пациенти, които изпитват затруднения при преглъщане на твърдите капсули или които имат предпочитание към таблетки, диспергиращи се в устата.

Таблетката, диспергираща се в устата, внимателно трябва да се извади от блистера със сухи ръце и незабавно да се постави върху езика, където ще се разтвори и може да се погълне със слюнката, със или без вода.

Или, поставете таблетката във вода и изпийте получената суспензия. В този случай съдържанието на чашата трябва да се разбърка старателно, за да се избегне утаяване на неразтворените частици.

Употребата на алкохол трябва да се избягва, когато се приема карипразин (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение със силни или умерени индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Суицидни мисли и суицидно поведение

Вероятността за поява на суицидно поведение (суицидни мисли, опит за самоубийство и самоубийство) е присъща на психичните заболявания и обикновено се съобщава в началото на лечението или при преминаване към лечение с антипсихотици. Лечението с антипсихотици трябва да бъде под внимателно наблюдение при пациенти с висок риск.

Акатизия, безпокойство

Акатизия и безпокойство са чести нежелани реакции към антипсихотиците. Акатизия е двигателно разстройство, характеризиращо се с чувство на вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от непрекъснато движение, като и действия като поклащане при стоене или седене, повдигане на краката както при маршируване на място, нервно често кръстосване на краката при седене. Тъй като карипразин причинява акатизия и безпокойство, той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са предразположени или проявяват симптоми на акатизия. Акатизия се развива в началото на лечението. Затова е важно проследяването в първата фаза на лечението. Мерките за предотвратяване включват бавно повишаване на дозата, мерките за лечение включват бавно понижаване на дозата карипразин или на лекарствения продукт срещу екстрапирамидни симптоми (EPS). Дозата може да се

променя според индивидуалния отговор и поносимост (вж. точка 4.8).

Тардивна дискинезия

Тардивна дискинезия е синдром, който се състои от потенциално необратими, ритмични, неволеви движения, предимно на езика и/или лицето, който може да се развие при пациенти на лечение с антипсихотици. Ако при пациент, приемащ кариразин, възникнат признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли спиране на лечението.

Болест на Parkinson

При назначаване на лечение с антипсихотични лекарствени средства при пациенти с болест на Parkinson може да се обостри подлежащото заболяване и да се влошат симптомите на болестта на Parkinson. Затова лекарят трябва да прецени ползата спрямо риска, когато предписва кариразин на пациенти с болест на Parkinson.

Очни симптоми/катаракта

При предклиничните проучвания на кариразин е установено помътняване на лещата/катаракта при кучета (вж. точки 4.8 и 5.3). Въпреки това не е установена причинно-следствена връзка между измененията в лещата/катаракта и кариразин, наблюдавани при проучвания при хора. Затова пациенти, които развият симптоми, потенциално свързани с катаракта, трябва да бъдат съветвани да се прегледат от офталмолог, както и да се прецени дали лечението да бъде продължено.

Невролгетичен малигнен синдром (НМС)

Във връзка с лечение с антипсихотици е съобщавана проява на комплекс от симптоми, наречен НМС, с потенциално летален изход. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, повишени серумни нива на креатин фосфокиназа, променен психичен статус, данни за вегетативна нестабилност (неравномерен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнителни признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми, които показват наличие на НМС, или ако има необяснимо висока температура без други клинични изяви на НМС, трябва да се спре незабавно приемът на кариразин.

Гърчове и конвулсии

Кариразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или конвулсии, тъй като може да понижи гърчовият праг.

Пациенти в старческа възраст с деменция

Кариразин не е изследван при пациенти в старческа възраст с деменция и не се препоръчва за лечение на пациенти с деменция поради повишен риск от обща смъртност.

Риск от мозъчно-съдови инциденти (МСИ)

В рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания с някои атипични антипсихотици е наблюдавано приблизително 3-кратно повишение на риска от МСИ при популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск и при други антипсихотици или други популации пациенти. Кариразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Сърдечносъдови нарушения

Промени в артериалното налягане

Карипразин може да предизвика ортостатична хипотония, както и хипертония (вж. точка 4.8). Карипразин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, предразполагащо към промени в кръвното налягане. Необходимо е проследяване на артериалното налягане.

Промени в електрокардиограмата (ЕКГ)

Удължаване на QT интервала може да се развие при пациенти, лекувани с антипсихотици. Не е установено удължаване на QT интервала при карипразин в сравнение с плацебо в клинично проучване, оценяващо удължаването на QT интервала (вж. точка 5.1). При клиничните проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщени при лечение с карипразин (вж. точка 4.8). Затова карипразин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, при пациенти с фамилна анамнеза за удължен QT интервал и при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да доведат до удължаване на QT интервала (вж. точка 5.1).

Венозна тромбоемболия (VTE)

Случаи на VTE се съобщават при лечение с антипсихотични средства. Тъй като пациентите, приемащи антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за VTE, преди и по време на лечение с карипразин трябва да бъдат установени всички възможни рискови фактори за VTE и да бъдат взети превантивни мерки.

Хипергликемия и захарен диабет

При пациенти с диагноза захарен диабет или с рискови фактори за такъв (напр. затлъстяване, фамилна анамнеза за захарен диабет), които са започнали лечение с атипични антипсихотични средства, трябва да бъдат проследявани серумните нива на глюкоза. В клинични проучвания с карипразин са съобщавани нежелани реакции, свързани с промени в нивата на глюкозата (вж. точка 5.1).

Промени в теглото

Наблюдавано е значително повишаване на телесното тегло при лечение с карипразин. Пациентите трябва редовно да проследяват телесното си тегло (вж. точка 4.8).

Съпътстващо лечение с умерени инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на карипразин с умерени инхибитори на CYP3A4 може да доведе до повишена експозиция на общия карипразин. Препоръчва се индивидуално проследяване на отговора и поносимостта към лечението и, ако е необходимо, дозата карипразин трябва (временно) да бъде понижена, с оглед на потенциалното повишаване на експозицията (вж. точка 4.5).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа натриев нишестен гликолат тип А и натриев стеарил фумарат. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, диспергираща се в устата, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят карипразин

Метаболизмът на карипразин и неговите основни активни метаболити, дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR), се медира основно чрез CYP3A4, с минимално

участие на CYP2D6.

Инхибитори на CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, води до двукратно повишаване на плазмената експозиция на общия карипразин (сумата от карипразин и неговите активни метаболити) по време на краткотраен (4 дни) едновременно прием, като трябва да се имат предвид несвързаните и несвързаните+свързаните групи.

Поради продължителния полуживот на активните производни и карипразин, може да се очаква по-нататъшно повишаване на плазмената експозиция на общия карипразин при по-продължително едновременно лечение. Затова едновременното приложение на карипразин със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, интраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Еритромицин (500 mg два пъти дневно), който е умерен инхибитор на CYP3A4, води до средно повишаване на плазмената експозиция на общия карипразин с 1,4 пъти (диапазон 1,03-2,32 пъти) след 3-седмично едновременно приложение. Затова по време на период на едновременно приложение на карипразин с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. еритромицин, флуконазол, дилтиазем, верапамил) се препоръчва проследяване на индивидуалния отговор и поносимост и, ако е необходимо, дозата карипразин трябва (временно) да бъде понижена, като се вземе предвид потенциалното повишаване на експозицията. Поради продължителния полуживот на карипразин и неговите активни метаболити, започването или спирането на лечение с умерен инхибитор на CYP 3A4 или промяна на дозата, няма да се отрази напълно на плазмените лекарствени нива до няколко седмици. Пациентите трябва да се проследяват за нежелани реакции и отговор към лечението в продължение на няколко седмици след започване или спиране на взаимодействиращото лекарство или след всяка промяна на дозата карипразин.

Трябва да се избягва консумирането на сок от грейпфрут.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на карипразин със силни и умерени индуктори на CYP3A4 може да доведе до значително понижаване на експозицията на общ карипразин, поради което едновременното приложение на карипразин и силни или умерени индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP2D6

CYP2D6 медираните пътища имат минимална роля при метаболизма на карипразин, а основният метаболитен път е чрез CYP3A4 (вж. точка 5.2). Затова е малко вероятно инхибиторите на CYP2D6 да имат клинично значим ефект върху метаболизма на карипразин.

Потенциал на карипразин да повлиява действието на други лекарствени продукти

Субстрати на Р-гликопротеин (P-gp)

При *in vitro* условия карипразин е инхибитор на P-gp, при теоретично максималната му концентрация в червата. Въпреки че клиничните последствия от този ефект не са напълно изяснени, употребата на субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като дабигатран и дигоксин, може да наложи допълнително проследяване и коригиране на дозата.

Хормонални контрацептиви

В проучване за лекарствени взаимодействия, 28-дневно лечение с карипразин в доза 6 mg дневно няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Фармакодинамични взаимодействия

Предвид основния ефект на карипразин върху централната нервна система, повишено

внимание е необходимо когато Reagila се комбинира с други лекарствени продукти, които действат върху централната нервна система, и с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Reagila. Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи за контрацепция по време на лечението и поне 10 седмици след приема на последната доза Reagila.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на карипразин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации по време на развитието при плъхове (вж. точка 5.3).

Не се препоръчва употребата на Reagila по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Трябва да се използват средства за контрацепция поне 10 седмици след прекратяване лечението с карипразин поради бавното елиминиране на карипразин и неговите активни производни.

При новородените, с експозиция на антипсихотици (включително карипразин) по време на третото тримесечие от бременността, има риск за възникване на нежелани реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Тези усложнения са различни по тежест, като в някои случаи симптомите са се самоограничили, докато в други случаи е била необходима интензивна грижа за новородените и продължителна хоспитализация. Поради това е необходимо стриктно наблюдение на новородените.

Кърмене

Не е известно дали карипразин и неговите основни активни метаболити се екскретират в кърмата при хора. Карипразин и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да бъде изключен рискът за новородените/кърмачетата. По време на лечение с карипразин трябва да се прекъсне кърменето.

Фертилитет

Не са оценявани ефектите на карипразин по отношение на фертилитета при хора. В проучвания при плъхове са наблюдавани намален фертилитет и концепция при женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Карипразин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не работят с опасни машини, включително да не управляват автомобили, докато не са напълно сигурни, че лечението с Reagila няма неблагоприятно влияние върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) на карипразин в дозовия диапазон (1,5-6 mg) са акатизия (19%) и паркинсонизъм (17,5%). Повечето от тези събития са леки до умерени по тежест.

Табличен списък на нежеланите реакции

НЛР въз основа на сборни данни от проучвания на карипразин при пациенти с шизофрения са представени по системно-органен клас и предпочитан термин в Таблица 1.

Нежеланите реакции са подредени MedDRA системно-органен клас и по честота, като най-честата е на първо място, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, които се появяват при пациенти с шизофрения

MedDRA Системно-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия Еозинофилия	Неутропения	
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система			Понижаване на тироид-стимулиращ хормон в кръвта	Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето		Дислипидемия Повишаване на теглото Намален апетит Повишен апетит	Абнормни нива на натрий в кръвта Захарен диабет Повишение на глюкозата в кръвта		
Психични нарушения		Разстройства на съня ¹ Тревожност	Суицидно поведение Делириум Депресия Понижено либидо Повишено либидо Ерекtilна дисфункция		
Нарушения на нервната система	Акатизия ² Паркинсонизъм ³	Седация Замаяност Дистония ⁴ Други екстрапирамидни заболявания и нарушения с	Тардивна дискинезия Дискинезия ⁶ Дизестезия Летаргия	Гърчове/конвулсии Амнезия Афазия	Невролептичен малигнен синдром

MedDRA Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестн а честота
		необичайни движения ⁵			
Нарушения на очите		Замъглено зрение	Повишено вътреочно налягане Нарушение на акомодацията Намалена острота на зрението Дразнене на очите	Катаракта Фотофобия	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго		
Сърдечни нарушения		Тахиаритмия	Нарушение на сърдечната проводимост Брадиаритмия Удължен QT интервал в електрокардио грамата Необичайни Т-вълни в електрокардио грамата		
Съдови нарушения		Хипертония	Хипотония		
Респиратор ни, гръдни и медиастинал ни нарушения			Хълцане		
Стомашно- чревни нарушения		Повръщане Гадене Запек	Гастро-езофаги ална рефлуксна болест	Дисфагия	
Хепатобилиа рни нарушения		Повишени чернодробни ензими	Повишен билирубин в кръвта		Токсичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус Обрив		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан		Повишена креатин фосфокиназа в кръвта		Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците			Дизурия Полакизурия		

MedDRA Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	С неизвестна честота
и пикочните пътища					
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Жажда		

¹Нарушения на съня: безсъние, необичайни сънища/кошмари, разстройства на денонощния ритъм на съня, дисомния, хиперсомния, начална инсомния, средна инсомния, кошмари, разстройства на съня, сомнамбулизъм, терминална (крайна) инсомния.

²Акатизия: акатизия, психомоторна хиперактивност, безпокойство.

³Паркинсонизъм: акинезия, брадикинезия, брадифрения, ригидност тип „зъбно колело“, екстрапирамидни нарушения, нарушение на походката, хипокинезия, скованост на ставите, тремор, масковидно лице, мускулна ригидност, скованост на скелетната мускулатура, скованост на врата, паркинсонизъм.

⁴Дистония: блефароспазм, дистония, стягане на мускулите, оромандибуларна дистония, тортиколис, тризмус.

⁵Други екстрапирамидни заболявания и нарушения, съпроводени с необичайни движения: нарушено равновесие, бруксизъм, лигавене, дизартрия, отклонение в походката, абнормен рефлекс на глабелата, хипорефлексия, нарушение на движенията, синдром на неспокойните крака, хиперсекреция на слюнка, нарушено движение на езика.

⁶Дискинезия: хореоатетоза, дискинезия, гримасничене, окулогирична криза, протрузия на езика.

Описание на избрани нежелани реакции

Помътняване на лещата/катаракта

Наблюдавано е развитие на катаракта по време на неклинични проучвания на карипразин (вж. точка 5.3). Затова образуването на катаракта е внимателно наблюдавано чрез изследвания с биомикроскоп по време на клинични проучвания и пациентите с налична катаракта са били изключени. По време на клиничното разработване на карпиразин за шизофрения са съобщени няколко случая на катаракта, характеризираща се с минимално помътняване на лещата, без увреждане на зрението (13/3 192; 0,4%). При някои от тези пациенти е имало смущаващи фактори. Най-често съобщаваното нежелано събитие, свързано с очите е замъглено зрение (плацебо: 1/683, 0,1%, карипразин: 22/2 048, 1,1%).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В краткосрочни изпитвания, наблюдаваната честота на ЕПС е 27%; 11,5%; 30,7% и 15,1% при пациенти, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. Акатизия е съобщавана при 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол. 13,6%; 5,7%; 22,1% и 5,3% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол са имали паркинсонизъм. Дистония е наблюдавана при 1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% от пациентите, лекувани съответно с карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол.

В плацебо-контролираната част на изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта, ЕПС са наблюдавани при 13,7% в групата на карипразин в сравнение с 3,0% в плацебо групата. Акатизия се съобщава при 3,9% от пациентите, лекувани с карипразин, спрямо 2,0% в плацебо групата. Паркинсонизъм са имали 7,8% и 1,0% съответно в групата на карипразин и плацебо.

В изпитване за негативни симптоми, ЕПС е съобщавана при 14,3% в групата, лекувана с карипразин и 11,7% в групата, лекувана с рисперидон. Акатизия е съобщавана при 10,0% от пациентите, лекувани с карипразин и 5,2% в групата на пациенти, лекувани с рисперидон. Паркинсонизъм са имали 5,2% и 7,4% в групата пациенти, лекувани съответно с карипразин и рисперидон. Най-честите случаи на ЕПС са леки до умерени по интензитет и са овладени чрез прилагане на общи анти-ЕПС лекарства. Честотата на прекратяване на лечението поради НЛР, свързани с ЕПС, е ниска.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Случаи на ВТЕ, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна емболия са съобщавани при антипсихотични средства – честотата е неизвестна.

Повишени нива на чернодробните трансаминази

Повишени нива на чернодробните трансаминази (аланин аминотрансфераза [АЛТ], аспартат аминотрансфераза [АСТ]) са често наблюдавани при лечение с антипсихотични средства. При клиничните изпитвания на карипразин честотата на нежелани реакции на повишени АЛТ и АСТ е 2,2% при пациенти, лекувани с карипразин, 1,6% при пациенти, лекувани с рисперидон, и 0,4% при пациенти на плацебо. Нито един от пациентите, лекувани с карипразин, не е имал увреждане на черния дроб.

Промени в телесното тегло

В краткосрочни изпитвания има малко по-голямо средно увеличение на телесното тегло в групата на карипразин в сравнение с групата на плацебо съответно 1 kg и 0,3 kg. В изпитването за дългосрочно поддържане на ефекта не е имало клинично значима промяна в телесното тегло от изходното ниво до края на лечението (1,1 kg при карипразин и 0,9 kg при плацебо). В отворената фаза на проучването по време на 20-седмично лечение с карипразин 9,0% от пациентите са развили потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло (определено като повишаване $\geq 7\%$), докато по време на двойносляпата фаза 9,8% от пациентите, които са продължили лечението с карипразин, са имали потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло спрямо 7,1% от пациентите, рандомизирани на плацебо след 20 седмици отворено лечение с карипразин. В изпитване за негативни симптоми средната промяна на телесното тегло е -0,3 kg за карипразин и +0,6 kg за рисперидон, като потенциално клинично значимо повишение на телесното тегло е наблюдавано при 6% в групата на карипразин, докато в групата на рисперидон е 7,4%.

Удължаване на QT интервала

В клинично проучване за оценка на удължаване на QT интервала, не е установено удължаване на QT интервала при прием на карипразин в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1). В други клинични проучвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщавани при лечение с карипразин. По време на отворения период на лечение при дългосрочно клинично проучване 3 пациенти (0,4%) са имали QTcB > 500 msec, като един от тях е имал също QTcF > 500 msec. Повишаване с > 60 msec над изходното ниво е наблюдавано при 7 пациенти (1%) за QTcB и при 2 пациенти (0,3%) за QTcF. В проучвания за дългосрочно поддържане на ефекта, по време на отворената фаза, повишаване с > 60 msec от изходното ниво е наблюдавано при 12 пациенти (1,6%) за QTcB и при 4 пациенти (0,5%) за QTcF. При двойнозаслепения период на лечение повишаване с > 60 msec от изходното ниво на QTcB е наблюдавано при 3 пациенти, лекувани с карипразин (3,1%), и при 2 пациенти, приемали плацебо (2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщение за случайно остро предозиране (48 mg/ден) при един пациент. Пациентът е получил ортостазата и седация. Пациентът се е възстановил изцяло в същия ден.

Лечение на предозиране

Лечението на предозиране трябва да се концентрира върху поддържащите мерки, включително поддържане проходимостта на дихателните пътища, подходяща оксигенация и вентилация, както и лечение на симптомите. Трябва да се започне незабавно проследяване на сърдечносъдовата функция, включително продължително проследяване чрез електрокардиограма за възможни аритмии. В случай на тежки екстрапирамидни симптоми трябва да се приложат антихолинергични лекарствени продукти. Тъй като кариразин се свързва в голяма степен с плазмените протеини, е малко вероятно хемодиализата да е от полза за лечение на предозиране. Внимателното наблюдение и проследяване от лекар трябва да продължи до възстановяването на пациента.

Липсва специфичен антидот за кариразин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX15

Механизъм на действие

Точният механизъм на действие на кариразин не е напълно изяснен. Терапевтичния му ефект може да се дължи на това, че той се явява парциален агонист едновременно на допаминовите D₃, D₂ рецептори (K_i стойности от 0,085-0,3 nM спрямо 0,49-0,71 nM съответно)) и серотониновите 5 HT_{1A} рецептори (K_i стойности от 1,4-2,6 nM), и е антагонист на 5 HT_{2B}, 5 HT_{2A} и хистаминовите рецептори H₁ (K_i стойности съответно 0,58-1,1 nM, 18,8 nM и 23,3 nM). Кариразин има нисък афинитет към серотониновите рецептори 5 HT_{2C} и адренергичните α₁ рецептори (K_i стойности съответно 134 nM и 155 nM). Кариразин няма забележим афинитет към холинергичните мускаринови рецептори (IC₅₀>1 000 nM). Двата основни активни метаболита, дезметилкариразин и дидезметилкариразин, имат *in vitro* сходно свързване с рецепторите и сходен профил на функционална активност с основното активно вещество.

Фармакодинамични ефекти

Неклиничните изпитвания при *in vivo* условия показват, че кариразин се свързва с D₃ рецепторите в сходна степен както с D₂ рецепторите във фармакологично ефективни дози. Има дозозависимо свързване с мозъчните допаминови D₃ и D₂ рецептори (с преференциално свързване в зони с по-висока концентрация на D₃) при пациенти с шизофрения в рамките на терапевтичния дозов диапазон на кариразин за 15 дни.

Ефектите на кариразин върху QT интервала са проучени при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство. Проведено е електрокардиографско оценяване с монитор при 129 пациенти за период над 12 часа, на изходното ниво и в стационарно състояние. Не е установено удължаване на QT интервала след прием на дози по-високи от терапевтичната (9 mg/ден или 18 mg/ден). В изпитването няма пациенти, лекувани с кариразин, при които QTc интервалът да се е удължил с ≥60 msec от изходната стойност, както няма и пациенти с QTc>500 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при краткотрайно приложение

Ефикасността на карипразин за лечение на остра шизофрения е проучена в три многоцентрови, многонационални, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани 6-седмични клинични проучвания, включващи съответно 1 754 пациенти на възраст от 18 до 60 години. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво до седмица 6 в общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) и вторична крайна точка е промяната от изходното ниво до седмица 6 в скората съгласно скалата на Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impressions-Severity (CGI S)) във всички изпитвания при пациенти с остра шизофрения. В многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 1,5 mg, 3,0 mg и 4,5 mg карипразин и 4,0 mg рисперидон, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. В друго многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани дози по 3,0 mg и 6,0 mg карипразин и 10 mg арипипразол, за да се оцени чувствителността на изпитването, всички дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. В трето многонационално, плацебо-контролирано изпитване, с прилагане на фиксирани/променливи дози по 3,0-6,0 mg и 6,0-9,0 mg карипразин, като двете групи дози карипразин и активната контрола показват статистически значимо подобрение в първичната и вторичната крайна точка в сравнение с плацебо. Съответните стойности за първичния параметър на резултата са обобщени в Таблица 2 по-долу. Съответните стойности за вторичния параметър на резултата (CGI) и допълнителните крайни точки подкрепят първичната крайна точка.

Таблица 2. Промяна от изходното ниво на седмица 6 в общия скор по PANSS при проучвания за остра екзацербация на шизофрения —ITT популация

	Изходно ниво Средно ± SD	Промяна LS средно (SE)	Разлика в лечението спрямо плацебо (95% CI)	P-стойност
PANSS общ (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Плацебо	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 mg/ден	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Карипразин 3 mg/ден	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Карипразин 4,5 mg/ден	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<0,0001
Рисперидон 4 mg/ден	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	<0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Плацебо	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 mg/ден	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Карипразин 6 mg/ден	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<0,0001
Арипипразол 10 mg/ден	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Плацебо	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин 3 до 6 mg/ден	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Карипразин 6 до 9 mg/ден	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<0,0001

CI = доверителен интервал; ITT = intent to treat; LS средно = средна стойност по метода на най-малките квадрати; PANSS = Скала за позитивни и негативни симптоми.

*в сравнение с плацебо

Ефикасност при продължителна употреба

Ефикасността на карипразин за поддържане на антипсихотичен ефект е проучвано в дългосрочно, клинично изпитване с рандомизирано преустановяване на лечението. Общо 751 пациенти с остри симптоми на шизофрения са получавали карипразин 3-9 mg/ден в продължение на 20 седмици, от които 337 са получавали карипразин в дозов диапазон от 3 до 6 mg/дневно. Стабилизираните пациенти след това са рандомизирани двойнослепено да приемат фиксирани дози от 3 до 6 mg карипразин (n=51) или плацебо (n=51) двойнозаслепено в продължение до 72 седмици. Първичният резултат на проучването е времето до рецидив. До края на проучването 49,0% от пациентите, приемали плацебо, спрямо 21,6% от пациентите, приемали карипразин, са получили рецидив на симптомите на шизофрения. Времето до рецидив (92 спрямо 326 дни - според данни от 25-ия персентил) е било значително по-дълго в групата на карипразин спрямо групата на плацебо (p=0,009).

Ефикасност при преобладаващо негативни симптоми на шизофрения

Ефикасността на карипразин при лечение на преобладаващо негативни симптоми на шизофрения е проучвана в 26 седмично, многоцентрово, двойнослепено, контролирано с активен компаратор клинично проучване. Карипразин (дозов диапазон 3-6 mg, таргетна доза 4,5 mg) е изследван в сравнение с рисперидон (диапазон на дозиране от 3-6 mg, таргетна доза 4 mg) при пациенти с постоянни, преобладаващи негативни симптоми на шизофрения (n=461). 86% от пациентите са на възраст под 55 години, а 54% от тях са мъже.

Постоянни преобладаващи негативни симптоми се определят като симптоми, продължаващи за период най-малко 6 месеца с високо ниво на негативни симптоми и ниско ниво на позитивни симптоми [PANSS фактор скор за негативни симптоми ≥ 24 , скор ≥ 4 за минимум 2 от 3 PANSS елемента (N1: изравнен афект, N4: липса на воля и N6: бедност на речта) и PANSS фактор скор за позитивни симптоми ≤ 19]. Пациентите с вторични негативни симптоми, като умерени до тежки депресивни симптоми и клинично значими симптоми на паркинсонизъм (ЕПС) са изключени от участие.

Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрение по отношение на промяната спрямо изходното ниво на първичния параметър за ефикасност - PANSS фактор скор за негативни симптоми (PANSS-FSNS) (p<0,001). Статистически значима разлика (p=0,002), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 14 нататък (Таблица 3). Както групата пациенти, лекувана с карипразин, така и групата пациенти, лекувана с рисперидон, са показали статистически значимо подобрение по отношение промяната спрямо изходното ниво на вторичния параметър за ефикасност, общ скор по Скалата за личностно и социално функциониране (Personal and Social Performance (PSP)) (p<0,001). Статистически значима разлика (p<0,001), обаче, е наблюдавана в полза на карипразин спрямо рисперидон от седмица 10 нататък (Таблица 3).

Разликите в резултатите по скалите за Клиничните общи впечатления за тежестта на заболяването (Clinical Global Impression Severity) (p=0,005) и Подобрение (p<0,001), както и степента на отговор по PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ подобрение на Седмица 26; p=0,003), подкрепят резултатите за първичните и вторичните параметри за ефикасност.

Таблица 3 Обобщение на резултатите от изпитването RGH-188-005

Параметри на ефикасност	Карипразин LS средно	Рисперидон LS средно	Оценена разлика в лечението	95% CI	P-стойност
PANSS-FSNS на изходно ниво	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS на седмица 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS -FSNS CfB до седмица 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общ скор по PSP	48,8	48,2	-	-	-

на изходно ниво					
Общ скор по PSP на седмица 26	64,0	59,7	-	-	-
Общ скор по PSP CfV до седмица 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfV = промяна спрямо изходното ниво

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с кариразин за една или повече подгрупи от педиатричната популация при лечението на шизофрения. Вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Кариразин има два фармакологично активни метаболита със сходни активности като кариразин – дезметилкариразин (DCAR) и дидезметилкариразин (DDCAR). Общата експозиция на кариразин (сумата от кариразин + DCAR и DDCAR) достига 50% от експозицията в стационарно състояние приблизително след 1 седмица при ежедневно прилагане, докато 90% от експозицията в стационарното състояние се достига за 3 седмици. В стационарно състояние експозицията на DDCAR е приблизително два до три пъти по-висока от тази на кариразин, а експозицията на DCAR е приблизително 30% от експозицията на кариразин.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на кариразин не е известна. Кариразин се абсорбира добре след перорално приложение. След многократно приложение пиковите плазмени концентрации на кариразин и неговите основни активни метаболити като цяло се достига приблизително 3-8 часа след прием на дозата.

Приложение на единична доза 1,5 mg кариразин с храна, богата на мазнини (900 до 1 000 калории), не повлияват значително C_{max} или AUC на кариразин ($AUC_{0-\infty}$ се повишава с 12%, C_{max} се понижава с <5% след хранене спрямо прием на гладно). Ефектът на храната върху експозицията на метаболитите DCAR и DDCAR е също минимален. Таблетките, диспергиращите се в устата могат да се считат за биоеквивалентни на твърдите капсули.

Кариразин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Според данните от популационен фармакокинетичен анализ, привидният обем на разпределение (V/F) е 916 l за кариразин, 475 l за DCAR и 1 568 l за DDCAR, което показва екстензивно разпределение на кариразин и неговите основни активни метаболити. Кариразин и неговите основни активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (96 до 97% за CAR, 94% до 97% за DCAR и 92% до 97% за DDCAR).

Биотрансформация

Метаболизмът на кариразин включва деметилиране (DCAR и DDCAR), хидроксилиране (хидроксикариразин HCAR) и комбинация от деметилиране и хидроксилиране (хидрокси-дезметилкариразин HDCAR и хидроксидидезметилкариразин HDDCAR). Метаболитите HCAR, HDCAR и HDDCAR след това се биотрансформират до техните съответни сулфатни и глюкуронидни конюгати. Чрез деалкилиране и последващо окисление на кариразин се образува допълнителен метаболит дездихлорофенилпиперазинкариразинова (DDCPPCAR) киселина.

Кариразин се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DCAR и HCAR. DCAR допълнително се метаболизира от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6 до DDCAR и

HDCAR. DDCAR допълнително се метаболизира до HDDCAR от CYP3A4.

Карипразин и неговите основни активни метаболити не са субстрати на Р-гликопротеин (Р-gp), транспортния полипептид на органични аниони 1В1 и 1В3 (OATP1В1 и OATP1В3), и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Това предполага, че взаимодействието на карипразин с инхибитори на Р-gp, OATP1В1, OATP1В3 и BCRP е малко вероятно.

Елиминиране

Елиминирането на карипразин и неговите основни активни метаболити е главно чрез чернодробен метаболизъм. След приложение на 12,5 mg/ден карипразин на пациенти с шизофрения, 20,8% от дозата се екскретира в урината, като карипразин и негови метаболити.

Като непроменен карипразин се екскретира 1,2% от дозата в урината и 3,7% от дозата във фекалиите.

Средният терминален полуживот (1 до 3 дни за карипразин и DCAR и 13 до 19 дни за DDCAR) не е показателен за времето необходимо за достигане на стационарно състояние или за понижаването на плазмената концентрация след прекратяване на лечението. При лечението на пациенти на карипразин е по-подходящо използването на ефективното време на полуживот отколкото терминалният полуживот. Ефективният (функционален) плазмен полуживот е приблизително 2 дни за карипразин и DCAR, 8 дни за DDCAR и приблизително една седмица за общия карипразин. Плазмената концентрация на общия карипразин ще се понижи постепенно след прекъсване на приема или спиране на лечението. Плазмената концентрация на общия карипразин се понижава с 50% за приблизително една седмица и с повече от 90% се понижава концентрацията на общия карипразин за приблизително 3 седмици.

Линейност

След повторно приложение плазмената експозиция на карипразин и неговите два основни активни метаболита дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR) се повишават пропорционално в рамките на терапевтичния дозов диапазон от 1,5 до 6 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Направен е популационен фармакокинетичен модел като са използвани данни от пациенти, включени в клинична програма за лечение на шизофрения с карипразин, които са с различна степен на бъбречна функция, включително нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CrCl) ≥ 90 ml/min), както и пациенти с лека (CrCl 60 до 89 ml/min) и умерена степен (CrCl 30 до 59 ml/min) на бъбречно увреждане. Не е открита значима връзка между плазмения клирънс на карипразин и креатининовия клирънс.

Карипразин не е оценен при пациенти с тежка степен ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Клинично изпитване от 2 части (единична доза 1 mg карипразин [Част А] и дневна доза 0,5 mg карипразин за 14 дни [Част В]) е проведено при пациенти с различна степен на нарушение на чернодробната функция (Клас А и В по Child-Pugh). В сравнение със здрави участници, пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане имат до около 25% по-висока експозиция (C_{max} и AUC) на карипразин и до около 45% по-ниска експозиция на основните активни метаболити дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин, след единична доза 1 mg карипразин или 0,5 mg карипразин за 14 дни.

Общата експозиция (AUC и C_{max}) на карипразин и активните му производни (CAR+DCAR+DDCAR) се понижава с 21-22% и 13-15% съответно при лека и умерена степен

на чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници, ако се вземат предвид концентрациите на несвързани + свързани вещества, докато общо при несвързаните вещества е изчислено понижение с 12-13% и повишение с 20-25% съответно при пациентите с лека и умерена степен на чернодробно увреждане след многократно прилагане на кариразин.

Кариразин не е оценяван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh) (вж. точка 4.2).

Възраст, пол и раса

В популяционен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри (AUC и C_{max} на сумата от кариразин и неговите основни активни метаболити) въз основа на възраст, пол и раса. Този анализ включва 2 844 пациенти от различни раси, включващи 536 пациенти на възраст от 50 до 65 години. От тези 2 844 пациенти, 933 са от женски пол (вж. точка 4.2). Данните са ограничени при пациенти в старческа възраст над 65 години.

Тютюнопушене

Тъй като кариразин не е субстрат на CYP1A2, не се очаква тютюнопушенето да повлияе на фармакокинетиката му.

Потенциал на кариразин да повлияе на други лекарствени продукти

При *in vitro* условия кариразин и неговите основни активни метаболити не индуцират ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не са инхибитори на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Кариразин и неговите основни активни метаболити не са инхибитори на транспортерите OATP1B1, OATP1B3, BCRP, транспортера на органични катиони 2 (OCT2) и транспортерите на органични аниони 1 и 3 (OAT1 и OAT3) при *in vitro* условия. DCAR и DDCAR също не инхибират транспортера P-gp, въпреки че кариразин е инхибитор на P-gp в червата (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Кариразин причинява двустранна катаракта и вторични промени на ретината (отлепване и кистозна дегенерация) при кучета. Експозицията (AUC на общ кариразин) при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) за очна токсичност е 4,2 пъти клиничната (AUC) експозиция при максималната препоръчителна доза 6 mg/ден при хора. При плъхове албиноси е наблюдавана повишена честота на дегенерация на ретината/атрофия при 2-годишно изпитване с клинично значими експозиции.

Наблюдавана е белодробна фосфолипидоза при плъхове, кучета и мишки (със или без възпаление) и в кортекса на надбъбречната жлеза при кучета при клинично значима експозиция. Наблюдавано е възпаление на белите дробове при кучета при прилагане за 1 година при NOAEL и експозиция, изразена чрез AUC – 2,7 (при мъжки) и 1,7 (при женски) пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора. Не е наблюдавано възпаление в края на двумесечен период без прием на лекарство при експозиция 4,2 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора, въпреки че възпаление все още е налично при по-високи дози.

Хипертрофия на кортекса на надбъбречната жлеза е наблюдавана при 4,1 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора, при плъхове (само женски) и при клинично значими плазмени концентрации на общ кариразин при мишки. При кучета е наблюдавана обратима хипертрофия/хиперплазия и вакуолизация/везикулизация на кортекса на надбъбречната жлеза при NOAEL 4,2 пъти клинична експозиция при максималната препоръчителна доза.

При женски плъхове е наблюдаван по-нисък фертилитет и контрацепция при клинично значима експозиция, на база mg/m^2 телесна повърхност. Не са забелязани ефекти по отношение на

мъжкия фертилитет при експозиция до 4,3 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора.

Приложението на кариразин при плъхове по време на периода на органогенеза причинява малформации, по-малък брой преживели малки и забавяне в развитието при експозиция на активното вещество по-ниска от тази при максималната препоръчителна доза при хора 6 mg/ден. При зайци кариразин причинява токсичност при майката, но не и при фетуса, при експозиция 5,8 пъти клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора.

Приложението на кариразин при бременни плъхове по време на периода на органогенеза, по време на бременност и лактация при клинично значима експозиция, понижава постнаталната преживяемост, теглото при раждане и теглото след отбиване от кърмене при първото поколение малки. Допълнително са наблюдавани бледност, ниска телесна температура и забавено развитие (бъбречните папили не се са развили/развили са се слабо и е понижен слуховият отговор при стряскане при мъжки индивиди), при липса на токсичност при майката. Репродуктивната способност при първото поколение малки не е засегната, въпреки че при второто поколение малки също са наблюдавани сходни клинични признаци и по-ниско телесно тегло.

Кариразин и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат тип А
Ябълчена киселина (Е 296)
Натриев стеарил фумарат (Е 485)
Силициев диоксид (Е 551)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери, изработени от PA/Al/PVC фолио (формиращо фолио) и хартия/PET/Al - покриващо фолио за блистери с отлепваща се функция (запечатващо фолио), опаковани в съгваема картонена кутия.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg и 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Картонената опаковка съдържа 28 или 30 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/043-050

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2017 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 04 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА
ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

reagila 1,5 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също алура червено АС (Е 129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
14 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 3 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също Алура червено АС (Е 129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

reagila 4,5 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg твърди капсули
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също Алура червено АС (Е 129). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

7 твърди капсули
21 твърди капсули
28 твърди капсули
30 твърди капсули
49 твърди капсули
56 твърди капсули
60 твърди капсули
84 твърди капсули
90 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

reagila 6 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg твърди капсули
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка, диспергираща се в устата

28 таблетки, диспергиращи се в устата

30 таблетки, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/043-044

{28×,30×}

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

28 таблетки, диспергиращи се в устата

30 таблетки, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/045-046

{28×,30×}

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

28 таблетки, диспергиращи се в устата

30 таблетки, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/047-048

{28×,30×}

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Сгъваема картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка, диспергираща се в устата

28 таблетки, диспергиращи се в устата

30 таблетки, диспергиращи се в устата

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Да бъде включен QR код
www.reagila.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1209/049-050

{28×,30×}

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата
карипразин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Reagila 1,5 mg твърди капсули

Reagila 3 mg твърди капсули

Reagila 4,5 mg твърди капсули

Reagila 6 mg твърди капсули

карипразин (cariprazine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila
3. Как да приемате Reagila
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Reagila
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва

Reagila съдържа активното вещество карипразин, което е от групата лекарства, наречени антипсихотици. Използва се за лечение на възрастни с шизофрения.

Шизофренията е заболяване, което се характеризира със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи неща (халюцинации) подозрителност, погрешни убеждения, несвързан говор, поведенческо и емоционално изравняване. Хората с това заболяване могат също да се чувстват депресирани, да изпитват вина, тревожност, напрегнатост или да са неспособни да започват или завършват планирани действия, да нямат желание да говорят, да имат липса на емоционален отговор в ситуация, която предизвиква емоции при други хора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila

Не приемайте Reagila:

- ако сте алергични към карипразин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате лекарства, използвани за лечение на:
 - хепатит, причинен от вируса на хепатит С (лекарства, съдържащи боцепревир и телапревир)
 - бактериални инфекции (лекарства, съдържащи кларитромицин, телитромицин и нафцилин)
 - туберкулоза (лекарства, съдържащи рифампицин)
 - инфекция с ХИВ (лекарства, съдържащи кобицистат, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, ефавиренц и етравирин)
 - гъбични инфекции (лекарства, съдържащи интраконазол, позаконазол и вориконазол)
 - синдром на Кушинг – когато тялото произвежда излишно количество кортизол (лекарства, съдържащи кетоконазол)

- депресия (лечение с билки, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и лекарства, съдържащи нефазодон)
- епилепсия и припадъци (лекарства, съдържащи карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин)
- сънливост (лекарства, съдържащи модафинил)
- повишено кръвно налягане в белите дробове (лекарства, съдържащи бозентан).

Предупреждения и предпазни мерки

Консултирайте се с Вашия лекар веднага:

- ако мислите или чувствате, че ще се самонараните или самоубиете. Мисли за самоубийство и извършване на самоубийство са по-вероятни в началото на лечението.
- ако имате комбинация от повишена температура, изпотяване, учестено дишане, мускулна скованост, замаяност или сънливост (може да са признаци на невролептичен малигнен синдром).

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Reagila или по време на лечение, ако:

- някога сте изпитвали или започнете да изпитвате безпокойство или невъзможност да стоите на едно място. Тези симптоми могат да се появят скоро след започване на лечението с Reagila. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи.
- някога сте имали или сега се появяват необичайни, неволеви движения, предимно на езика или лицето. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи.
- нарушение на зрението. Вашият лекар ще Ви посъветва да се консултирате с офталмолог;
- Вие имате или някой от Вашето семейство е имал нарушение на сърдечния ритъм (включително така нареченото удължаване на QT интервала, което се вижда при електрокардиограма (ЕКГ)), кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, тъй като те може да причинят или влошат тази промяна в ЕКГ;
- имате високо или ниско кръвно налягане, имате сърдечносъдово заболяване. Вашият лекар ще е необходимо да проверява кръвното Ви налягане редовно;
- имате замаяност при изправяне поради рязко спадане на кръвното налягане, което може да доведе до припадък;
- Вие или някой от Вашето семейство сте имали в миналото кръвни съсиреци, тъй като лекарствата за шизофрения са свързани с образуване на кръвни съсиреци;
- сте преживели инсулт, особено ако сте в старческа възраст или знаете, че имате други рискови фактори за инсулт. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви признаци на инсулт;
- имате деменция (загуба на памет и други психични проблеми) особено ако сте в старческа възраст;
- имате болест на Паркинсон;
- ако имате диабет или рискови фактори за диабет (напр. затлъстяване или някой Ваш близък роднина е с диабет). Вашият лекар ще проверява редовно кръвната Ви захар, тъй като тя може да се повиши при прием на Reagila. Признаците на високи нива на кръвна захар са прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит и чувство на слабост;
- в миналото сте имали гърчове (припадъци) или епилепсия.

Повишаване на телесното тегло

Reagila може да причини значително повишаване на телесното тегло, което може да повлияе на здравето Ви. Затова Вашият лекар редовно ще проверява теглото Ви.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години поради липса на данни при такива пациенти.

Други лекарства и Reagila

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Не трябва да приемате определени лекарства заедно с

Reagila (вижте точка „Не приемайте Reagila”).

При прием на Reagila заедно с някои лекарства може да е необходимо да се коригира дозата на Reagila или дозата на другите лекарства. Това включва лекарства, които се използват при:

- сърдечни заболявания (напр. дигоксин, верапамил, дилтиазем),
- съсирване на кръвта (антикоагуланти (лекарства, които предотвратяват съсирването на кръвта), напр. дабигатран),
- бактериални инфекции (напр. еритромицин),
- гъбични инфекции (напр. флуконазол).

Reagila трябва да се приема с повишено внимание с други лекарства, които засягат психичните функции.

Reagila с храна, напитки и алкохол

Не трябва да консумирате сок от грейпфрут по време на лечението с Reagila.

При прием на Reagila трябва да се избягва консумирането на алкохол.

Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Reagila. Дори и след спиране на лечението, трябва да се използва контрацепция най-малко 10 седмици след приема на последната доза Reagila. Причината е, че лекарството остава в организма Ви известно време след приема на последната доза.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, освен по указание на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар реши, че трябва да приемате това лекарство по време на бременност, той ще наблюдава Вашето бебе след раждането, тъй като следните симптоми може да се появят при новородени бебета, чиито майки са приемали това лекарство през последния триместър (последните три месеца) от бременността:

- треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, превъзбуда, проблеми с дишането, затруднено хранене.

Ако Вашето бебе получи някой от тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите през периода на прием на Reagila, тъй като не може да бъде изключен риск за бебето. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Съществува минимален или умерен риск това лекарство да повлияе способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение може да изпитате сънливост, замаяност и проблеми със зрението (вж. точка 4). Не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не установите дали това лекарство Ви влияе неблагоприятно.

Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg твърди капсули съдържа Алура червено АС (E 129).

Алура червено АС е оцветител, който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Reagila

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната начална доза е 1,5 mg веднъж дневно, приемана през устата. След това Вашият лекар може постепенно да коригира дозата Ви на стъпки по 1,5 mg в зависимост от

това, как Ви действа лечението.
Максималната дневна доза не трябва да надвишава 6 mg.

Приемайте Reagila по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Ако приемате друго лекарство за шизофрения, преди да започнете прием на Reagila, Вашият лекар ще прецени дали да спрете постепенно или веднага приема на другото лекарство за шизофрения и каква да бъде дозата Reagila. Вашият лекар също ще Ви каже какво да правите, ако преминавате от Reagila към друго лекарство.

Пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми

Ако страдате от сериозни бъбречни или чернодробни проблеми, Reagila може да не е подходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар.

Старческа възраст

Вашият лекар внимателно ще избере подходящата за Вас доза.
Reagila не трябва да приема от пациенти в старческа възраст с деменция (загуба на памет).

Ако сте приели повече от необходимата доза Reagila

Ако сте приели повече от предписаната от Вашия лекар доза Reagila или например дете е приело по погрешка Reagila, свържете се с Вашия лекар или отидете веднага до най-близката болница, като вземете опаковката от лекарството със себе си. Може да се почувствате замаяни поради ниско кръвно налягане или да имате необичайно сърцебиене, сънливост, умора или необичайни движения на тялото, като и затруднение да стоите в изправено положение или да ходите.

Ако сте пропуснали да приемете Reagila

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако е наближило времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и продължете да приемате лекарството както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
Ако пропуснете две или повече дози, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Reagila

Ако спрете да приемате това лекарство, ще загубите ефекта от него. Дори и да се чувствате по-добре, не променяйте и не спирайте приема на дневната доза Reagila, освен ако Вашият лекар не Ви е казал, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар **веднага**, ако имате:

- тежка алергична реакция, която се проявява като повишена температура, подуване на устата, лицето, устните или езика, задух, сърбеж, кожен обрив и, понякога, рязко спадане на кръвното налягане (*Редки нежелани реакции*)
- комбинация от повишена температура, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост. Това могат да са признаци на т.нар. невролептичен малигнен синдром (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- необясними мускулни болки, мускулни спазми или мускулна слабост. Това може да са признаци на мускулно увреждане, което може да предизвика много сериозни бъбречни проблеми (*Редки нежелани реакции*)

- симптоми, свързани с кръвни съсиреци във вените, по-специално на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които по кръвоносните съдове могат да достигнат белите дробове, като причинят болка в гърдите и затруднено дишане (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- мисли и усещане, че ще се нараните или самоубиете, опит за самоубийство (*Нечести нежелани реакции*)

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- чувство на безпокойство и невъзможност да се стои на едно място
- паркинсонизъм -заболяване с много различни симптоми, които включват намалени или забавени движения, забавен мисловен процес, конвулсии при сгъване на крайниците (ригидност тип „зъбно колело”), влачене на краката, треперене, намалена или липсваща промяна в изражението на лицето, скованост на мускулите, лигавене

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност
- сънливост, затруднено заспиване, необичайни сънища, кошмари, ходене на сън
- замаяност
- неволеви усукващи се движения и странни пози
- прекомерно скърцане със зъби или стискане на челюстите, лигавене, постоянно примигване в отговор на почукване по челото (необичаен рефлекс), двигателни проблеми, нарушено движение на езика (това се наричат екстрапирамидни симптоми)
- замъглено зрение
- високо кръвно налягане
- бърз, неравномерен пулс
- понижен или повишен апетит
- гадене, повръщане, запек
- повишено телесно тегло
- умора
- следните нежелани реакции може да се наблюдават при лабораторни изследвания:
 - ° повишени чернодробни ензими
 - ° повишени нива на креатин фосфокиназата в кръвта
 - ° необичайни нива на липидите (напр. холестерол и/или масти) в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- депресия
- внезапна и силна обърканост
- усещане за световъртеж
- неприятно, необичайно усещане при допир
- замаяност, липса на енергия или липса на интерес към извършване на дейности
- неволеви движения, най-често на езика или лицето. Това може да се случи след кратък или продължителен прием на лекарството.
- намалено или повишено сексуално желание, проблеми с ерекцията
- дразнене на окото, повишено налягане в окото, нарушено зрение
- проблеми при фокусирането, когато се гледа надалеч или наблизко
- понижено кръвно налягане
- отклонения в резултатите от ЕКГ, необичайни нервни импулси в сърцето
- бавен, неравномерен сърдечен ритъм
- хълцане
- стомашни киселини
- жажда
- болка при уриниране
- необичайна честота на уриниране и обем на отделената урина

- сърбеж, обрив
- захарен диабет
- следните нежелани реакции може да се наблюдават в резултатите от лабораторни изследвания:
 - o необичайни нива на натрий в кръвта
 - o повишени нива на глюкоза в кръвта (кръвна захар), повишен жлъчен пигмент (билирубин) в кръвта
 - o анемия (намалено брой на червените кръвни клетки)
 - o повишени нива на вид бели кръвни клетки
 - o понижено ниво на тироидния стимулиращ хормон (TSH) в кръвта

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гърчове
- загуба на памет, загуба на говор
- очен дискомфорт при ярка светлина
- помътняване на лещата на окото, което води до намалено зрение (катаракта)
- затруднено преглъщане
- понижени нива на вид бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи към инфекции
- намалена функция на щитовидната жлеза

С неизвестна честота (честотата не може да се установи въз основа на наличните данни)

- възпаление на черния дроб (болка в горната дясна част на корема, пожълтяване на очите и кожата, слабост, повишена температура)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Reagila

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до” и EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Reagila

- Активното вещество е карипразин.
Reagila 1,5 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.

Reagila 3 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.

Reagila 4,5 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.

Reagila 6 mg: всяка твърда капсула съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.

- Другите съставки са:

Reagila 1,5 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, титанов диоксид (E 171), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид).

Reagila 3 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, алура червено AC (E 129), брилянтно синьо FCF (E 133), титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид) (Вижте също точка 2 - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg твърди капсули съдържат Алура червено AC (E 129)).

Reagila 4,5 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, алура червено AC (E 129), брилянтно синьо FCF (E 133), титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172), желатин, бяло печатно мастило (шеллак, титанов диоксид (E 171), пропиленгликол, симетикон) (Вижте също точка 2 - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg твърди капсули съдържат Алура червено AC (E 129)).

Reagila 6 mg твърди капсули: прежелатинизирано (царевично) нишесте, магнезиев стеарат, брилянтно синьо FCF (E 133), алура червено AC (E 129), титанов диоксид (E 171), желатин, черно печатно мастило (шеллак, черен железен оксид (E 172), пропиленгликол, калиев хидроксид) (Вижте също точка 2 - Reagila 3 mg, 4,5 mg, 6 mg твърди капсули съдържат Алура червено AC (E 129)).

Как изглежда Reagila и какво съдържа опаковката

- Reagila 1,5 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) с бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 1.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.
- Reagila 3 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула, размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) със зелено непрозрачно капаче и с бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 3” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтенкаво-бяла прахообразна смес.
- Reagila 4,5 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула размер 4 (с дължина приблизително 14,3 mm) със зелено непрозрачно капаче и зелено непрозрачно тяло, с отпечатан с бяло мастило надпис “GR 4.5” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.
- Reagila 6 mg твърди капсули: твърда желатинова капсула размер 3 (с дължина приблизително 15,9 mm) с виолетово непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, с отпечатан с черно мастило надпис “GR 6” върху тялото на капсулата. Капсулите са пълни с бяла до жълтеникаво-бяла прахообразна смес.

Reagila 1,5 mg и Reagila 3 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Reagila 4,5 mg и Reagila 6 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Gedeon Richter Benelux bv/SRL
Tél/Tel: +32 2 704 93 30

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

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

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

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

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

Danmark
Richter Gedeon Nyrt.
Tlf: +36 1 505 7032 (Ungarn)

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

Deutschland
Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Nederland
Gedeon Richter Benelux bv/SRL
Tel: + 32 2 704 93 30 (België)

Eesti
Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Norge
Richter Gedeon Nyrt.
Tlf: +36 1 505 7032 (Ungarn)

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

Österreich
Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 664 128 4879

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

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

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

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

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

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

Ireland
Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна и актуална информация за това лекарство е налична при сканиране на QR кода по-долу и този на външната опаковка с мобилен телефон.

Същата информация може да се намери също на следния интернет адрес URL: www.reagila.com

‘Да бъде включен QR код’ + www.reagila.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата

карипразин (cariprazine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila
3. Как да приемате Reagila
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Reagila
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Reagila и за какво се използва

Reagila съдържа активното вещество карипразин, което е от групата лекарства, наречени антипсихотици. Използва се за лечение на възрастни с шизофрения.

Шизофренията е заболяване, което се характеризира със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи неща (халюцинации) подозрителност, погрешни убеждения, несвързан говор, поведенческо и емоционално изравняване. Хората с това заболяване могат също да се чувстват депресирани, да изпитват вина, тревожност, напрегнатост или да са неспособни да започват или завършват планирани действия, да нямат желание да говорят, да имат липса на емоционален отговор в ситуация, която предизвиква емоции при други хора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Reagila

Не приемайте Reagila:

- ако сте алергични към карипразин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате лекарства, използвани за лечение на:
 - хепатит, причинен от вируса на хепатит С (лекарства, съдържащи боцепревир и телапревир)
 - бактериални инфекции (лекарства, съдържащи кларитромицин, телитромицин и нафцилин)
 - туберкулоза (лекарства, съдържащи рифампицин)
 - инфекция с ХИВ (лекарства, съдържащи кобицистат, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, ефавиренц и етравирин)
 - гъбични инфекции (лекарства, съдържащи интраконазол, позаконазол и вориконазол)
 - синдром на Кушинг – когато тялото произвежда излишно количество кортизол (лекарства, съдържащи кетоконазол)

- депресия (лечение с билки, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и лекарства, съдържащи нефазодон)
- епилепсия и припадъци (лекарства, съдържащи карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин)
- сънливост (лекарства, съдържащи модафинил)
- повишено кръвно налягане в белите дробове (лекарства, съдържащи бозентан).

Предупреждения и предпазни мерки

Консултирайте се с Вашия лекар веднага:

- ако мислите или чувствате, че ще се самонараните или самоубиете. Мисли за самоубийство и извършване на самоубийство са по-вероятни в началото на лечението.
- ако имате комбинация от повишена температура, изпотяване, учестено дишане, мускулна скованост, замаяност или сънливост (може да са признаци на невролептичен малигнен синдром).

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Reagila или по време на лечение, ако:

- някога сте изпитвали или започнете да изпитвате безпокойство или невъзможност да стоите на едно място. Тези симптоми могат да се появят скоро след започване на лечението с Reagila. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи.
- някога сте имали или сега се появяват необичайни, неволеви движения, предимно на езика или лицето. Кажете на Вашия лекар, ако това се случи.
- нарушение на зрението. Вашият лекар ще Ви посъветва да се консултирате с офталмолог;
- Вие имате или някой от Вашето семейство е имал нарушение на сърдечния ритъм (включително така нареченото удължаване на QT интервала, което се вижда при електрокардиограма (ЕКГ)), кажете на Вашия лекар, ако приемате други лекарства, тъй като те може да причинят или влошат тази промяна в ЕКГ;
- имате високо или ниско кръвно налягане, имате сърдечносъдово заболяване. Вашият лекар ще е необходимо да проверява кръвното Ви налягане редовно;
- имате замаяност при изправяне поради рязко спадане на кръвното налягане, което може да доведе до припадък;
- Вие или някой от Вашето семейство сте имали в миналото кръвни съсиреци, тъй като лекарствата за шизофрения са свързани с образуване на кръвни съсиреци;
- сте преживели инсулт, особено ако сте в старческа възраст или знаете, че имате други рискови фактори за инсулт. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някакви признаци на инсулт;
- имате деменция (загуба на памет и други психични проблеми) особено ако сте в старческа възраст;
- имате болест на Паркинсон;
- ако имате диабет или рискови фактори за диабет (напр. затлъстяване или някой Ваш близък роднина е с диабет). Вашият лекар ще проверява редовно кръвната Ви захар, тъй като тя може да се повиши при прием на Reagila. Признаците на високи нива на кръвна захар са прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит и чувство на слабост;
- в миналото сте имали гърчове (припадъци) или епилепсия.

Повишаване на телесното тегло

Reagila може да причини значително повишаване на телесното тегло, което може да повлияе на здравето Ви. Затова Вашият лекар редовно ще проверява теглото Ви.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години поради липса на данни при такива пациенти.

Други лекарства и Reagila

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Не трябва да приемате определени лекарства заедно с

Reagila (вижте точка „Не приемайте Reagila”).

При прием на Reagila заедно с някои лекарства може да е необходимо да се коригира дозата на Reagila или дозата на другите лекарства. Това включва лекарства, които се използват при:

- сърдечни заболявания (напр. дигоксин, верапамил, дилтиазем),
- съсирване на кръвта (антикоагуланти (лекарства, които предотвратяват съсирването на кръвта), напр. дабигатран),
- бактериални инфекции (напр. еритромицин),
- гъбични инфекции (напр. флуконазол).

Reagila трябва да се приема с повишено внимание с други лекарства, които засягат психичните функции.

Reagila с храна, напитки и алкохол

Не трябва да консумирате сок от грейпфрут по време на лечението с Reagila.

При прием на Reagila трябва да се избягва консумирането на алкохол.

Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Reagila. Дори и след спиране на лечението, трябва да се използва контрацепция най-малко 10 седмици след приема на последната доза Reagila. Причината е, че лекарството остава в организма Ви известно време след приема на последната доза.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, освен по указание на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар реши, че трябва да приемате това лекарство по време на бременност, той ще наблюдава Вашето бебе след раждането, тъй като следните симптоми може да се появят при новородени бебета, чиито майки са приемали това лекарство през последния триместър (последните три месеца) от бременността:

- треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, превъзбуда, проблеми с дишането, затруднено хранене .

Ако Вашето бебе получи някой от тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите през периода на прием на Reagila, тъй като не може да бъде изключен риск за бебето. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Съществува минимален или умерен риск това лекарство да повлияе способността за шофиране и работа с машини. По време на лечение може да изпитате сънливост, замаяност и проблеми със зрението (вж. точка 4). Не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не установите дали това лекарство Ви влияе неблагоприятно.

Reagila таблетки, диспергиращи се в устата съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, диспергираща се в устата, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Reagila

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

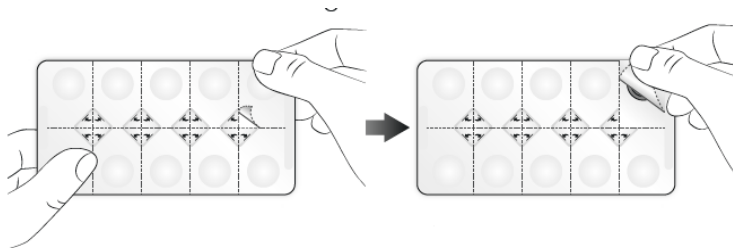
Препоръчителната начална доза е 1,5 mg веднъж дневно, приемана през устата. След това

Вашият лекар може постепенно да коригира дозата Ви на стъпки по 1,5 mg в зависимост от това, как Ви действа лечението.

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 6 mg.

Приемайте Reagila по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Не отваряйте блистера преди да сте готови за приложението. Откъснете един отделен блистер от блистерната карта по перфорираната линия и отстранете фолиевото покритие, за да откриете таблетката. Не избулвайте таблетката през фолиевото покритие, защото това може да я увреди.



Веднага след отваряне на блистера, със сухи ръце отделете една таблетка, диспергираща се в устата и цялата я поставете върху езика си. Таблетката бързо се разпада в слюнката. Не дъвчете и не поглъщайте таблетката цяла, изчакайте докато се разтвори в устата Ви.

Или, поставете таблетката във вода и изпийте получената суспензия. В този случай съдържанието на чашата трябва да се разбърка старателно, за да се избегне утаяване на неразтворените частици.

Ако приемате друго лекарство за шизофрения, преди да започнете прием на Reagila, Вашият лекар ще прецени дали да спрете постепенно или веднага приема на другото лекарство за шизофрения и каква да бъде дозата Reagila. Вашият лекар също ще Ви каже какво да правите, ако преминавате от Reagila към друго лекарство.

Пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми

Ако страдате от сериозни бъбречни или чернодробни проблеми, Reagila може да не е подходящ за Вас. Консултирайте се с Вашия лекар.

Старческа възраст

Вашият лекар внимателно ще избере подходящата за Вас доза.

Reagila не трябва да приема от пациенти в старческа възраст с деменция (загуба на памет).

Ако сте приели повече от необходимата доза Reagila

Ако сте приели повече от предписаната от Вашия лекар доза Reagila или например дете е приело по погрешка Reagila, свържете се с Вашия лекар или отидете веднага до най-близката болница, като вземете опаковката от лекарството със себе си. Може да се почувствате замаяни поради ниско кръвно налягане или да имате необичайно сърцебиене, сънливост, умора или необичайни движения на тялото, като и затруднение да стоите в изправено положение или да ходите.

Ако сте пропуснали да приемете Reagila

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако е приближило времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и продължете да приемате лекарството както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако пропуснете две или повече дози, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Reagila

Ако спрете да приемате това лекарство, ще загубите ефекта от него. Дори и да се чувствате по-добре, не променяйте и не спирайте приема на дневната доза Reagila, освен ако Вашият лекар не Ви е казал, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте

Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар **веднага**, ако имате:

- тежка алергична реакция, която се проявява като повишена температура, подуване на устата, лицето, устните или езика, задух, сърбеж, кожен обрив и, понякога, рязко спадане на кръвното налягане (*Редки нежелани реакции*)
- комбинация от повишена температура, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост. Това могат да са признаци на т.нар. невролептичен малигнен синдром (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- необясними мускулни болки, мускулни спазми или мускулна слабост. Това може да са признаци на мускулно увреждане, което може да предизвика много сериозни бъбречни проблеми (*Редки нежелани реакции*)
- симптоми, свързани с кръвни съсиреци във вените, по-специално на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които по кръвоносните съдове могат да достигнат белите дробове, като причинят болка в гърдите и затруднено дишане (*Нежелана реакция с неизвестна честота*)
- мисли и усещане, че ще се нараните или самоубиете, опит за самоубийство (*Нечести нежелани реакции*)

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- чувство на безпокойство и невъзможност да се стои на едно място
- паркинсонизъм -заболяване с много различни симптоми, които включват намалени или забавени движения, забавен мисловен процес, конвулсии при сгъване на крайниците (ригидност тип „зъбно колело”), влачене на краката, треперене, намалена или липсваща промяна в изражението на лицето, скованост на мускулите, лигавене

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- тревожност
- сънливост, затруднено заспиване, необичайни сънища, кошмари, ходене на сън
- замаяност
- неволеви усукващи се движения и странни пози
- прекомерно скърцане със зъби или стискане на челюстите, лигавене, постоянно примигване в отговор на почукване по челото (необичаен рефлекс), двигателни проблеми, нарушено движение на езика (това се наричат екстрапирамидни симптоми)
- замъглено зрение
- високо кръвно налягане
- бърз, неравномерен пулс
- понижен или повишен апетит
- гадене, повръщане, запек
- повишено телесно тегло
- умора
- следните нежелани реакции може да се наблюдават при лабораторни изследвания:
 - ° повишени чернодробни ензими
 - ° повишени нива на креатин фосфокиназата в кръвта
 - ° необичайни нива на липидите (напр. холестерол и/или масти) в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- депресия
- внезапна и силна обърканост
- усещане за световъртеж
- неприятно, необичайно усещане при допир
- замаяност, липса на енергия или липса на интерес към извършване на дейности
- неволеви движения, най-често на езика или лицето. Това може да се случи след кратък или продължителен прием на лекарството.
- намалено или повишено сексуално желание, проблеми с ерекцията
- дразнене на окото, повишено налягане в окото, нарушено зрение
- проблеми при фокусирането, когато се гледа надалеч или наблизо
- понижено кръвно налягане
- отклонения в резултатите от ЕКГ, необичайни нервни импулси в сърцето
- бавен, неравномерен сърдечен ритъм
- хълцане
- стомашни киселини
- жажда
- болка при уриниране
- необичайна честота на уриниране и обем на отделената урина
- сърбеж, обрив
- захарен диабет
- следните нежелани реакции може да се наблюдават в резултатите от лабораторни изследвания:
 - o необичайни нива на натрий в кръвта
 - o повишени нива на глюкоза в кръвта (кръвна захар), повишен жлъчен пигмент (билирубин) в кръвта
 - o анемия (намалено брой на червените кръвни клетки)
 - o повишени нива на вид бели кръвни клетки
 - o понижено ниво на тироидния стимулиращ хормон (TSH) в кръвта

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гърчове
- загуба на памет, загуба на говор
- очен дискомфорт при ярка светлина
- помътняване на лещата на окото, което води до намалено зрение (катаракта)
- затруднено преглъщане
- понижени нива на вид бели кръвни клетки, което може да Ви направи по-податливи към инфекции
- намалена функция на щитовидната жлеза

С неизвестна честота (честотата не може да се установи въз основа на наличните данни)

- възпаление на черния дроб (болка в горната дясна част на корема, пожълтяване на очите и кожата, слабост, повишена температура)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Reagila

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и

блистера след „Годен до” и EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте таблетките в оригиналната опаковка, за да се предпазят от влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Reagila

- Активното вещество е карипразин.
Reagila 1,5 mg: всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 1,5 mg карипразин.
Reagila 3 mg: всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 3 mg карипразин.
Reagila 4,5 mg: всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 4,5 mg карипразин.
Reagila 6 mg: всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа карипразинов хидрохлорид, съответстващ на 6 mg карипразин.
- Другите съставки са:
Манитол (E 421), царевично нишесте, натриев нишестен гликолат тип А, ябълчена киселина (E 296), натриев стеарил фумарат (E 485), силициев диоксид (E 551) (Вижте също точка 2 - Reagila таблетки, диспергиращи се в устата, съдържат натрий).

Как изглежда Reagila и какво съдържа опаковката

- Reagila 1,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата: бяла или почти бяла, триъгълна, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката приблизително 8 mm и дебелина приблизително 3-4 mm. Гравирани с “C2” от едната страна и гладка от другата.
- Reagila 3 mg таблетки, диспергиращи се в устата: бяла или почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката 7 mm и дебелина приблизително 3-4 mm. Гравирани с “C3” от едната страна и гладка от другата.
- Reagila 4,5 mg таблетки, диспергиращи се в устата: бяла или почти бяла, квадратна, двойно изпъкнала таблетка. С диаметър на таблетката приблизително 7 mm и дебелина приблизително 3-4 mm. Гравирани с “C4” от едната страна и гладка от другата.
- Reagila 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата: бяла или почти бяла, овална, двойно изпъкнала таблетка. С ширина на таблетката 5 mm, дължина 8,5 mm и дебелина приблизително 3-4 mm. Гравирани с “C1” от едната страна и гладка от другата.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg и 6 mg таблетки, диспергиращи се в устата, се предлагат в опаковки, съдържащи 28 и 30 таблетки, диспергиращи се в устата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

България
ТП „Геден 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

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

Eesti
Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна и актуална информация за това лекарство е налична при сканиране на QR кода по-долу и този на външната опаковка с мобилен телефон.

Същата информация може да се намери също на следния интернет адрес URL: www.reagila.com

‘Да бъде включен QR код’ + www.reagila.com

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.