

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.

Reagila 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0003 mg červeně Allura AC (E 129).

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0008 mg červeně Allura AC (E 129).

Reagila 6 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0096 mg červeně Allura AC (E 129)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným bílým víčkem a neprůhledným bílým tělem, s potiskem černým inkoustem „GR 1.5“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny směsí bílého až žlutobílého prášku.

Reagila 3 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným zeleným víčkem a neprůhledným bílým tělem, s potiskem černým inkoustem „GR 3“ na těle tobolky. Tobolky jsou

naplněny směsí bílého až žlutobílého prášku.

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným zeleným víčkem a neprůhledným zeleným tělem s potiskem bílým inkoustem „GR 4.5“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny směsí bílého až žlutobílého prášku.

Reagila 6 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 3“ (přibližně 15,9 mm dlouhá) s neprůhledným nachovým víčkem a neprůhledným bílým tělem s potiskem černým inkoustem „GR 6“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny směsí bílého až žlutobílého prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Reagila je indikovaný k léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka kariprazinu je 1,5 mg jednou denně. Poté může být dávka v případě potřeby pomalu zvyšována po přírůstcích 1,5 mg do maximální dávky 6 mg/den. Podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře má být udržována nejnižší účinná dávka. Vzhledem k dlouhému poločasu kariprazinu a jeho aktivních metabolitů nebudou změny dávky plně reflektovány v plasmě po dobu několika týdnů. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a odpověď na léčbu po dobu několika týdnů od zahájení léčby a po každé změně dávky (viz bod 5.2).

Přechod z jiného antipsychotika na kariprazin

Při přechodu z jiného antipsychotika na kariprazin je třeba zvážit postupnou zkříženou titraci s postupným ukončováním předchozí léčby za současného zahájení léčby kariprazinem.

Přechod z kariprazinu na jiné antipsychotikum

Při přechodu z kariprazinu na jiné antipsychotikum není potřeba postupná zkřížená titrace, při ukončení léčby kariprazinem je možné začít léčbu novým antipsychotikem v nejnižším dávkování. Je třeba vzít v úvahu, že plasmatické koncentrace kariprazinu a jeho aktivních metabolitů se budou snižovat o 50 % za ~ 1 týden (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku, má vynechanou dávku užít co nejdříve. Nicméně pokud je již téměř čas na následující dávku, je třeba vynechanou dávku přeskočit a další dávka má být užita podle pravidelného rozpisu. Nedoporučuje se zdvojnásobit následující dávku, aby byla nahrazena vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) $\geq$ 30 ml/min a $<$ 89 ml/min) není třeba žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost kariprazinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl $<$ 30 ml/min) nebyla hodnocena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití kariprazinu nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 5-9 podle Childa a Pugh) není třeba žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost kariprazinu nebyly hodnoceny u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre 10-15 podle Childa a Pugh). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití kariprazinu nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší osoby

Dostupné údaje u starších osob ve věku 65 let a více léčených kariprazinem nejsou dostatečné pro posouzení, zda reagují nebo nereagují jinak než mladší pacienti (viz bod 5.2). Výběr dávky pro starší pacienty má být opatrnější.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kariprazinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Reagila je určený k perorálnímu podání, užívá se jednou denně ve stejnou denní dobu s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří mají problémy s polykáním tvrdých tobolek nebo kteří upřednostňují tablety dispergovatelné v ústech, může být jako alternativa k přípravku Reagila tvrdé tobolky použity přípravek Reagila tablety dispergovatelné v ústech.

Během užívání kariprazinu je třeba se vyvarovat alkoholu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Současné podávání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

Výskyt sebevražedného chování (sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a dokonaná sebevražda) je vlastní psychotickým onemocněním a obecně bývá hlášen časně po zahájení nebo po změně antipsychotické léčby. Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Akatizie, neklid

Akatizie a neklid jsou často se vyskytující nežádoucí účinky antipsychotik. Akatizie je porucha pohybu, která se vyznačuje pocitem vnitřního neklidu a neodolatelnou potřebou být neustále v pohybu a také činnostmi jako je kolébání se při stání nebo sezení, zvedání nohou jako při pochodu na místě a opakované křížení nohou při sezení. Vzhledem k tomu, že kariprazin způsobuje akatizii a neklid, má se používat s opatrností u pacientů, kteří mají sklon k akatizii nebo kteří již symptomy akatizie vykazují. Akatizie se vyvíjí brzy po zahájení léčby. Proto je v první fázi léčby potřeba pečlivé sledování. Prevence zahrnuje pomalou titraci směrem nahoru; léčebná opatření zahrnují pomalou titraci kariprazinu směrem dolů nebo léčivý přípravek k potlačení extrapyramidových symptomů (EPS). Dávka může být upravena na základě individuální odpovědi a snášenlivosti (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

Tardivní dyskineze je syndrom sestávající z potenciálně ireverzibilních, rytmických, mimovolních, pohybů, převážně jazyka a/nebo obličeje, které se mohou vyvinout u pacientů léčených

antipsychotiky. Pokud se u pacienta léčeného kariprazinem objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit přerušení léčby.

Parkinsonova choroba

Pokud jsou pacientovi s Parkinsonovou chorobou předepsána antipsychotika, může dojít k exacerbaci základního onemocnění nebo ke zhoršení symptomů Parkinsonovy choroby. Při předepisování kariprazinu pacientům s Parkinsonovou chorobou má lékař zvážit rizika léčby oproti jejím přínosům.

Oční symptomy/katarakta

V předklinických studiích s kariprazinem byla detekována u psů opacita čočky/katarakta (viz body 4.8 a 5.3). Nicméně příčinná souvislost mezi změnami na čočce/kataraktami pozorovanými ve studiích u člověka a užíváním kariprazinu nebyla stanovena. Přesto je třeba pacienty, u kterých se rozvinou symptomy potenciálně související s kataraktou, odeslat na oftalmologické vyšetření a přehodnotit u nich pokračování v léčbě.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

V souvislosti s léčbou antipsychotiky byl hlášen potenciálně fatální komplex příznaků označovaný jako NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, zvýšením hladin sérové kreatinfosfokinázy, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profuzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další známky může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, musí být podávání kariprazinu neprodleně přerušeno.

Epileptické záchvaty a křeče

U pacientů, kteří mají v anamnéze epileptické záchvaty nebo stavy, které mohou potenciálně snižovat práh pro vznik záchvatů, se má kariprazin používat s opatrností.

Starší pacienti s demencí

Kariprazin nebyl studován u starších pacientů s demencí a vzhledem ke zvýšenému riziku celkové mortality není doporučeno léčit starší pacienty s demencí.

Riziko cerebrovaskulárních příhod (CMP)

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko CMP. Mechanismus vzniku zvýšeného rizika není známý. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik nebo u jiné populace pacientů. Kariprazin se má používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Kardiovaskulární onemocnění

Změny krevního tlaku

Kariprazin může způsobit ortostatickou hypotenzi stejně jako hypertenzi (viz bod 4.8). Kariprazin je třeba používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním predisponujícím ke změnám krevního tlaku. Je třeba monitorovat krevní tlak.

Změny na elektrokardiogramu (EKG)

U pacientů léčených antipsychotiky může dojít k prodloužení intervalu QT.

V klinické studii navržené za účelem hodnocení prodloužení intervalu QT nebylo u kariprazinu v porovnání s placebem detekováno prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). Z klinických studií s kariprazinem bylo hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8).

Proto je třeba kariprazin používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů s prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1).

Venózní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik byly hlášeny případy VTE. Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, mají být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před léčbou kariprazinem a během ní a mají být provedena preventivní opatření.

Hyperglykemie a diabetes mellitus

U pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo u pacientů s rizikovými faktory pro diabetes mellitus (např. obezita, diabetes v rodinné anamnéze), u kterých začíná léčba atypickými antipsychotiky, je třeba monitorovat hladiny glukózy v séru. V klinických studiích s kariprazinem byly hlášeny nežádoucí účinky související s glukózou (viz bod 5.1).

Změny tělesné hmotnosti

V souvislosti s užíváním kariprazinu bylo pozorováno významné zvýšení tělesné hmotnosti. U pacientů je třeba pravidelně sledovat jejich tělesnou hmotnost (viz bod 4.8).

Současná léčba středně silnými inhibitory CYP3A4

Současné podávání kariprazinu se středně silnými inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšení celkové expozice kariprazinu. Doporučuje se monitorovat individuální odpověď a snášenlivost, v případě potřeby může být dávka kariprazinu z důvodu potenciálního zvýšení expozice (dočasně) snížena (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem

Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E 129), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění účinku kariprazinu jinými léčivými přípravky

Metabolismus kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů, desmethyl-kariprazinu (DCAR) a didesmethyl-kariprazinu (DDCAR), je zprostředkovaný hlavně CYP3A4 s malým podílem CYP2D6.

Inhibitory CYP3A4

Během krátkodobého (4 dny) současného podávání navodil ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, dvojnásobné zvýšení plasmatické expozice celkovému kariprazinu (součet kariprazinu a jeho aktivních metabolitů), a to složek vázaných i nevázaných.

Vzhledem k dlouhému poločasu aktivních složek kariprazinu lze během dlouhodobého současného podávání očekávat další nárůst plasmatické expozice celkovému kariprazinu. Proto je současné podávání kariprazinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin (500 mg dvakrát denně), středně silný inhibitor CYP3A4, způsobil po současném 3týdenním podávání průměrně 1,4násobné (rozmezí 1,03-2,32násobné) zvýšení plasmatické expozice celkovému kariprazinu. Proto se doporučuje během současného podávání kariprazinu se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. erythromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil) monitorovat individuální odpověď a snášenlivost a v případě potřeby má být dávka kariprazinu snížena (dočasně) z důvodu potenciálního zvýšení expozice. Vzhledem k dlouhému poločasu kariprazinu a jeho

aktivních metabolitů se začátek nebo ukončení léčby středně silným inhibítor CYP3A4 nebo změna dávky plně odrazí v hladinách přípravku v plazmě až za několik týdnů. Po započetí nebo ukončení podávání interagujícího léku nebo po každé změně dávky kariprazinu je třeba u pacientů po dobu několika týdnů sledovat výskyt nežádoucích účinků a odpověď na léčbu.

Je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitové šťávy.

Induktory CYP3A4

Současné podávání kariprazinu se silnými a středně silnými induktory CYP3A4 může vést k významnému snížení expozice celkovému kariprazinu. Proto je současné podávání kariprazinu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP2D6

V metabolismu kariprazinu hraje cesta zprostředkovaná CYP2D6 malou roli, hlavní cesta je zprostředkovaná CYP3A4 (viz bod 5.2). Proto není pravděpodobné, že by inhibitory CYP2D6 měly klinicky významný účinek na metabolismus kariprazinu.

Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Kariprazin je *in vitro* inhibítor P-gp v jeho teoreticky maximální intestinální koncentraci. Klinické důsledky tohoto účinku nejsou zcela objasněny, nicméně použití substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je dabigatran a digoxin, může vyžadovat zvláštní sledování a úpravu dávky.

Hormonální antikoncepce

Ve studii lékových interakcí neměla 28denní léčba kariprazinem v dávce 6 mg denně žádný klinicky významný efekt na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Farmakodynamické interakce

Vzhledem k primárním účinkům kariprazinu na centrální nervový systém je třeba přípravek Reagila používat s opatrností při kombinaci s jinými léčivými přípravky působícími centrálně a s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je třeba informovat o tom, že se mají během užívání přípravku Reagila vyvarovat otěhotnění. Pacientky ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě alespoň 10 týdnů po užití poslední dávky přípravku Reagila vysoce účinné antikoncepční metody.

Těhotenství

Ohledně užití kariprazinu těhotnými ženami nejsou žádné nebo jsou jen omezené údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu včetně vývojových malformací u potkanů (viz bod 5.3).

Přípravek Reagila se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Vzhledem k pomalé eliminaci aktivních složek je třeba antikoncepci používat ještě alespoň dalších 10 týdnů po ukončení léčby kariprazinem.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně kariprazinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanost, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení.

Závažnost těchto komplikací se lišila; zatímco v některých případech symptomy samy odezněly, v jiných případech si u novorozenců vyžádaly ošetření na jednotce intenzivní péče a prodloužení hospitalizace. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Není známo, zda se kariprazin nebo jeho hlavní aktivní metabolity vylučují u člověka do mateřského mléka. Kariprazin a jeho metabolity se vylučují během laktace do mléka potkanů (viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Během léčby kariprazinem je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Účinek kariprazinu na fertilitu člověka nebyl hodnocen. Ve studiích na potkanech byla pozorována nižší fertilita samic a problémy s početím (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek kariprazin má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni, aby neobsluhovali nebezpečné stroje, včetně motorových vozidel, dokud si nebudou opravdu jisti, že je léčba přípravkem Reagila negativně neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem kariprazinu v dávkovacím rozmezí (1,5-6 mg) byla akatie (19 %) a parkinsonismus (17,5 %). Většina příhod byla lehká nebo středně závažná.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky na základě souhrnných údajů ze studií kariprazinu u schizofrenie jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů a preferovaného termínu v tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a dle frekvence výskytu, nejčastější jako první, za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů se schizofrenií

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie Eosinofilie	Neutropenie	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Pokles hladiny tyreotropního hormonu v krvi	Hypotyreóza	

Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení chuti k jídlu Zvýšení chuti k jídlu	Abnormální hladina sodíku v krvi Diabetes mellitus Zvýšení hladiny glukózy v krvi		
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku ¹ Anxieta	Sebevražedné chování Delirium Deprese Snížení libida Zvýšení libida Erektilní dysfunkce		
Poruchy nervového systému	Akatizie ² Parkinsonismus ³	Sedace Závrať Dystonie ⁴ Jiná extrapyramidová onemocnění a abnormální pohybové poruchy ⁵	Tardivní dyskineze Dyskineze ⁶ Dysestezie Letargie	Epileptické záchvaty/Konvulze Amnézie Afázie	Neuroleptický maligní syndrom
Poruchy oka		Rozmazané vidění	Zvýšení intraokulárního tlaku Porucha akomodace Snížená ostrost vidění Podráždění oka	Katarakta Fotofobie	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Srdeční poruchy		Tachyarytmie	Srdeční poruchy vedení Bradyarytmie Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu Abnormální vlna T na elektrokardiogramu		
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Singultus		
Gastrointestinální poruchy		Zvracení Nauzea Obstipace	Gastroezofageální refluxní choroba	Dysfagie	

Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů	Zvýšení bilirubinu v krvi		Toxická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pruritus Vyrážka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi		Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Polakisurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Syndrom z vysazení léku u novorozence (viz bod 4.6)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Žízeň		

¹Poruchy spánku: insomnie, abnormální sny/noční můry, porucha cirkadiálního spánkového rytmu, dyssomnie, hypersomnie, iniciální insomnie, porucha kontinuity spánku, noční můra, porucha spánku, somnambulismus, terminální insomnie

²Akatizie: akatizie, psychomotorická hyperaktivita, neklid

³Parkinsonismus: akineze, bradykineze, bradyfrenie, rigidita „ozubeného kola“, extrapyramidová porucha, porucha chůze, hypokineze, ztuhlost kloubů, tremor, hypomimie (maskovitá tvář), svalová rigidita, muskuloskeletální ztuhlost, ztuhlost šíje, parkinsonismus

⁴Dystonie: blefarospasmus, dystonie, svalové napětí, oromandibulární dystonie, tortikolis, trismus

⁵Jiná extrapyramidová onemocnění a abnormální pohybové poruchy: porucha rovnováhy, bruxismus, slinění, dysartrie, porucha chůze, abnormální glabellární reflex, hyporeflexie, porucha pohybu, syndrom neklidných nohou, hypersekrece slin, porucha pohybu jazyka

⁶Dyskineze: choreoatetóza, dyskineze, grimasování, okulogyrická krize, protruze jazyka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Opacita čočky/katarakta

Rozvoj katarakty byl pozorován v neklinických studiích s kariprazinem (viz bod 5.3). Proto byl vznik katarakty v klinických studiích pečlivě sledovaný pomocí vyšetření štěrbínovou lampou a pacienti s existující kataraktou byli vyloučeni. Během klinického vývojového programu kariprazinu u schizofrenie bylo hlášeno několik případů katarakty, které se vyznačovaly jen malými opacitami čočky, bez ovlivnění vizu (13/3192; 0,4 %). Někteří z těchto pacientů měli přitěžující faktory. Nejčastěji hlášenou nežádoucí oční příhodou bylo rozmazané vidění (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazin: 22/2048; 1,1 %).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V krátkodobých studiích byl výskyt EPS pozorován u 27 % pacientů léčených kariprazinem, u 11,5 % pacientů léčených placebem, u 30,7 % pacientů léčených risperidonem a u 15,1 % pacientů léčených aripiprazolem. Akatizie byla hlášena u 13,6 % pacientů léčených kariprazinem, u 5,1

% pacientů léčených placebem, u 9,3 % pacientů léčených risperidonem a u 9,9 % pacientů léčených aripiprazolem. S parkinsonismem se setkala 13,6 % pacientů léčených kariprazinem, 5,7 % pacientů léčených placebem, 22,1 % pacientů léčených risperidonem a 5,3 % pacientů léčených aripiprazolem.

Dystonie byla zaznamenána u 1,8 % pacientů léčených kariprazinem, u 0,2 % pacientů léčených placebem, u 3,6 % pacientů léčených risperidonem a u 0,7 % pacientů léčených aripiprazolem.

V placebem kontrolované části studie dlouhodobého udržení účinku byl výskyt EPS 13,7 % ve skupině s kariprazinem ve srovnání se 3,0 % u pacientů léčených placebem. Akatizie byla hlášena u 3,9 % pacientů léčených kariprazinem oproti 2,0 % ve skupině s placebem. S parkinsonismem se setkala 7,8 % pacientů ve skupině s kariprazinem a 1,0 % pacientů ve skupině s placebem.

Ve studii s negativními symptomy byly EPS hlášeny u 14,3 % pacientů ve skupině s kariprazinem a u 11,7 % pacientů léčených risperidonem. Akatizie byla hlášena u 10,0 % pacientů léčených kariprazinem a u 5,2 % pacientů ve skupině s risperidonem. S parkinsonismem se setkala 5,2 % pacientů léčených kariprazinem a 7,4 % pacientů léčených risperidonem. Většina případů EPS byla lehké nebo střední intenzity a mohla být zvládnuta běžnými léčivými přípravky k léčbě EPS. Počet pacientů, u kterých byla léčba ukončena z důvodu nežádoucího účinku souvisejícího s EPS, byl malý.

Venózní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy VTE včetně případů plicního embolismu a hluboké žilní trombózy - frekvence není známo.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V souvislosti s antipsychotickou léčbou je často pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]). V klinických studiích s kariprazinem byl výskyt nežádoucího účinku zvýšení ALT, AST pozorován u 2,2 % pacientů léčených kariprazinem, u 1,6 % pacientů léčených risperidonem a u 0,4 % pacientů léčených placebem. Žádný z pacientů léčených kariprazinem neměl poškození jater.

Změny tělesné hmotnosti

V krátkodobých studiích bylo průměrné zvýšení tělesné hmotnosti mírně vyšší ve skupině s kariprazinem v porovnání se skupinou s placebem; 1 kg u kariprazinu a 0,3 kg u placeba. V dlouhodobých udržovacích studiích účinnosti nebyl klinicky významný rozdíl změny tělesné hmotnosti mezi hodnotou vstupní a na konci léčby (1,1 kg u kariprazinu a 0,9 kg u placeba). V otevřené fázi studie se během 20týdenní léčby kariprazinem u 9 % pacientů vyvinul potenciálně klinicky významný (potentially clinically significant, PCS) nárůst tělesné hmotnosti (definovaný jako zvýšení o ≥ 7 %), zatímco během dvojité zaslepené fáze byl PCS nárůst tělesné hmotnosti u 9,8 % pacientů, kteří pokračovali v léčbě kariprazinem oproti 7,1 % pacientů, kteří byli randomizováni na placebo po 20týdenní léčbě kariprazinem v otevřené fázi. Ve studii negativních symptomů byla průměrná změna tělesné hmotnosti $-0,3$ kg u kariprazinu a $+0,6$ kg u risperidonu a PCS nárůst tělesné hmotnosti byl pozorován u 6 % pacientů ve skupině s kariprazinem, kdežto u 7,4 % pacientů ve skupině s risperidonem.

Prodloužení intervalu QT

V klinické studii navržené pro hodnocení prodloužení intervalu QT nebylo v porovnání s placebem zaznamenáno u kariprazinu žádné prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). V jiných klinických studiích bylo u kariprazinu hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení intervalu QT. Během dlouhodobé léčby v otevřené fázi studie měli 3 pacienti (0,4 %) QTcB > 500 ms, jeden z nich měl také QTcF > 500 ms. Zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty bylo pozorováno u 7 pacientů (1 %) pro QTcB a u 2 pacientů (0,3 %) pro QTcF. V dlouhodobé studii s udržovacím účinkem bylo během otevřené fáze pozorováno zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty u 12 pacientů (1,6 %) pro QTcB a u 4 pacientů (0,5 %) pro QTcF. Během dvojité zaslepené fáze léčby bylo zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty pro QTcB pozorováno u 3 pacientů léčených kariprazinem (3,1 %) a u 2 pacientů léčených placebem (2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Náhodné akutní předávkování (48 mg/den) bylo hlášeno u jednoho pacienta. U tohoto pacienta došlo k ortostáze a sedaci. Pacient se ten samý den plně zotavil.

Postup při předávkování

Léčba předávkování se musí soustředit na podpůrnou terapii včetně udržování adekvátní průchodnosti dýchacích cest, oxygenaci a ventilaci a léčbu symptomů. Je třeba ihned zajistit kardiovaskulární monitorování včetně kontinuálního elektrokardiografického sledování z důvodu možné arytmie. V případě závažných extrapyramidových symptomů je třeba podat anticholinergní přípravky. Vzhledem k tomu, že je kariprazin z velké míry vázaný na plasmatické bílkoviny, není pravděpodobné, že by při léčbě předávkování byla účinná hemodialýza. Pečlivé sledování a monitorování mají pokračovat do pacientova uzdravení. Pro kariprazin neexistuje specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX15

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku kariprazinu není zcela známý. Nicméně terapeutický účinek kariprazinu může být zprostředkovaný kombinací částečného agonistického působení na dopaminové receptory D₃, D₂ (hodnoty K_i 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v daném pořadí) a serotoninové receptory 5-HT_{1A} (hodnoty K_i 1,4-2,6 nM) a antagonistického působení na serotoninové receptory 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} a histaminové H₁ receptory (hodnoty K_i 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v daném pořadí). Afinita kariprazinu k serotoninovým receptorům 5-HT_{2C} a k adrenergním α₁ receptorům je nízká (hodnoty K_i 134 nM a 155 nM, v daném pořadí). Kariprazin nemá zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům (IC₅₀ > 1 000 nM). Dva hlavní aktivní metabolity, desmethyl-kariprazin a didesmethyl-kariprazin, mají *in vitro* podobnou vazbu na receptory a funkční profil jako mateřská léčivá látka.

Farmakodynamické účinky

Neklinické studie *in vivo* ukázaly, že kariprazin při farmakologicky účinných dávkách obsazuje receptory D₃ v podobném rozsahu jako receptory D₂. U pacientů se schizofrenií při podávání dávek kariprazinu v terapeutickém rozmezí po dobu 15 dní bylo obsazování dopaminových receptorů D₂ a D₃ v mozku (s přednostním obsazováním v oblastech s vyšší expresí D₃) závislé na dávce.

Účinky kariprazinu na interval QT byly hodnoceny u pacientů se schizofrenií nebo se schizoafektivní poruchou. Byla získána hodnocení elektrokardiogramů z Holterova monitoru od 129 pacientů z 12hodinových časových úseků na začátku léčby a v rovnovážném stavu. Při podávání dávek vyšších, než jsou terapeutické (9 mg/den nebo 18 mg/den), nebylo zachyceno žádné prodloužení intervalu QT. U žádného pacienta ve studii léčeného kariprazinem nebylo zaznamenáno zvýšení QTc o ≥ 60 ms od počátečního stavu ani QTc > 500 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost při krátkodobém používání

Účinnost kariprazinu v léčbě akutní schizofrenie byla hodnocena ve třech multicentrických, nadnárodních, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 6týdenních studiích, které zahrnovaly 1754 pacientů ve věku od 18 do 60 let. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve všech studiích u akutní schizofrenie byla změna v celkovém skóre dle škály hodnocení pozitivních a negativních symptomů (Positive and negative syndrom scale (PANSS)) od výchozího stavu do 6. týdne a sekundárním cílovým parametrem účinnosti byla změna v hodnocení celkového klinického dojmu - závažnost (Clinical global impressions - severity (CGI-S)) od výchozího stavu do 6. týdne. V nadnárodní placebem kontrolované studii, kde byly používány fixní dávky kariprazinu 1,5 mg, 3,0 mg a 4,5 mg a 4 mg risperidonu k analýze citlivosti, prokázaly všechny dávky kariprazinu a aktivní kontrola statisticky významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem. V jiné nadnárodní placebem kontrolované studii s fixními dávkami kariprazinu 3,0 mg a 6,0 mg a 10 mg aripiprazolu k analýze citlivosti, prokázaly jak obě dávky kariprazinu, tak aktivní kontrola statisticky významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem. Ve třetí nadnárodní placebem kontrolované studii s fixními/flexibilními dávkami kariprazinu 3,0 - 6,0 mg a 6,0 - 9,0 mg, prokázala obě dávkovací rozmezí kariprazinu významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem. Výsledky primárního cílového parametru účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2 níže. Výsledky sekundárního cílového parametru účinnosti (CGI) a doplňkových cílových parametrů účinnosti podporovaly primární cílový parametr účinnosti.

Tabulka 2. Změny celkového skóre PANNS od výchozího stavu do 6. týdne ve studiích akutních exacerbací schizofrenie - ITT populace

	Průměrná hodnota výchozího stavu ± SD	Změna průměrné hodnoty LS (SE)	Změna při léčbě oproti placebo (95% CI)	p-hodnota
Celkové PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/den	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/den	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/den	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/den	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/den	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/den	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/den	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 až 6 mg/den	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0029
Kariprazin 6 až 9 mg/den	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001

CI = interval spolehlivosti (confidence interval); ITT = analýza podle původního léčebného záměru (intent to treat); průměrná hodnota LS = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců (least squares mean); PANSS = škála hodnocení pozitivních a negativních symptomů (Positive and Negative Syndrome Scale).

* v porovnání s placebem

Účinnost při dlouhodobém používání

Účinnost kariprazinu v udržení antipsychotického účinku byla hodnocena v randomizované dlouhodobé studii s vysazením léku. Celkem 751 pacientů s akutními symptomy schizofrenie

dostávalo kariprazin v dávce 3-9 mg/den po dobu 20 týdnů, z toho 337 dostávalo kariprazin v dávce 3 nebo 6 mg/den. Stabilizovaní pacienti byli poté randomizováni do skupiny s fixními dávkami kariprazinu 3 nebo 6 mg (n=51) nebo s placebem (n=51), a to v dvojité zaslepeném režimu po dobu 72 týdnů. Primárním ukazatelem účinnosti studie byla doba do nástupu relapsu. Do konce studie došlo k relapsu symptomů schizofrenie u 49,0 % pacientů léčených placebem oproti 21,6 % pacientů léčených kariprazinem. Doba do nástupu relapsu (92 dní oproti 326 dnům - na základě 25. percentilu) byla proto významně delší ve skupině léčené kariprazinem než ve skupině s placebem (p=0,009).

Účinnost na převládající negativní symptomy u schizofrenie

Účinnost kariprazinu v léčbě převládajících negativních symptomů u schizofrenie byla studována ve 26týdenní, multicentrické, dvojité zaslepené a aktivně kontrolované klinické studii. Byl studován kariprazin (rozmezí dávek 3-6 mg, cílová dávka 4,5 mg) v porovnání s risperidonem (rozmezí dávek 3-6 mg, cílová dávka 4 mg) v léčbě pacientů s trvale převládajícími negativními symptomy schizofrenie (n=461). Celkem 86 % pacientů bylo starších než 55 let, 54 % pacientů byli muži.

Trvale převládající negativní symptomy byly definovány jako symptomy trvající po dobu alespoň 6 měsíců s vysokou úrovní negativních symptomů a s nízkou úrovní pozitivních symptomů [(skóre škály PANNS pro negativní symptomy ≥ 24 a pro minimálně 2 ze 3 položek škály PANNS skóre ≥ 4 (N1: oploštělý afekt, N4: sociální stažení a N6: snížená spontaneita) a skóre škály PANNS pro pozitivní symptomy ≤ 19]. Pacienti se sekundárními negativními symptomy, jako středně těžkými až těžkými depresivními symptomy a s klinicky relevantními parkinsonskými symptomy (EPS), byli ze studie vyloučeni.

Ve skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo zjištěno statisticky významné zlepšení u změny z výchozího stavu pro primární parametr účinnosti, skóre škály PANNS pro negativní symptomy (PANNS-FSNS) (p<0,001). Nicméně od 14. týdne dále byl pozorovaný statisticky významný rozdíl (p=0,002) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem (tabulka 3). Ve skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení ve změně oproti výchozí hodnotě u sekundárního parametru účinnosti, v celkovém skóre ve škále osobní a sociální výkonnosti (PSP, Personal and social performance) (p<0,001). Nicméně statisticky významný rozdíl (p<0,001) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem byl pozorovaný od 10. týdne dále (tabulka 3). Rozdíly v hodnocení celkového klinického dojmu – ve škále závažnost (p=0,005) a zlepšení (p<0,001), stejně jako ve škále PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ zlepšení ve 26. týdnu; p=0,003) podporují nálezy v oblasti primárních a sekundárních parametrů účinnosti.

Tabulka 3 Souhrn výsledků studie RGH-188-005

Parametr účinnosti	Kariprazin LS mean	Risperidon LS mean	Očekávaný rozdíl v léčbě	95% CI	p-hodnota
PANSS-FSNS výchozí hodnota	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS ve 26. týdnu	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS změna od výchozí hodnoty (CfB) do 26. týdne	-8,9	-7,4	-1,5		0,002
PSP celkem výchozí hodnota	48,8	48,2	-	-2,4; -0,5	-
PSP celkem ve 26. týdnu	64,0	59,7	-	-	-
PSP celkem změna od výchozí hodnoty (CfB) do 26. týdne	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

LS mean = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců

CfB (change from baseline) = změna od výchozí hodnoty

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kariprazinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě schizofrenie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kariprazin má dva farmakologicky aktivní metabolity s podobnou účinností jako kariprazin, desmethyl-kariprazin (DCAR) a didesmethyl-kariprazin (DDCAR). Expozice celkovému kariprazinu (součet kariprazinu + DCAR a DDCAR) dosahuje 50 % expozice v rovnovážném stavu po ~ 1 týdnů každodenního podávání, přičemž 90% expozice v rovnovážném stavu je dosaženo po 3 týdnech. V rovnovážném stavu je expozice DDCAR přibližně dvoj- až trojnásobně vyšší než expozice kariprazinu a expozice DCAR činí přibližně 30 % expozice kariprazinu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost kariprazinu není známa. Kariprazin se po perorálním podání dobře absorbuje. Po opakovaném podání je maximální koncentrace kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů v plasmě obecně dosaženo přibližně za 3-8 hodin po podání. Podání jednorázové dávky 1,5 mg kariprazinu současně s jídlem s vysokým obsahem tuku (900 až 1000 kalorií) významně neovlivnilo C_{max} ani AUC kariprazinu ((AUC_{0-∞} zvýšené o 12 %, C_{max} snižené o < 5 % při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno). Účinek jídla na expozici metabolitům DCAR a DDCAR byl také minimální.

Kariprazin je možné podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem (V/F) 916 l pro kariprazin, 475 l pro DCAR a 1568 l pro DDCAR, což dokládá rozsáhlou distribuci kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů. Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity se ve velké míře (96 až 97 % pro CAR, 94 až 97 % pro DCAR a 92 až 97 % pro DDCAR) váží na plasmatické proteiny.

Biotransformace

Metabolismus kariprazinu zahrnuje demethylaci (DCAR a DDCAR), hydroxylaci (hydroxykariprazin, HCAR) a kombinaci demethylace a hydroxylace (hydroxydesmethyl-kariprazin, HDCAR a hydroxydidesmethyl-kariprazin, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR a HDDCAR jsou následně biotransformovány na jejich odpovídající sulfátové a glukuronidové konjugáty. Další metabolit, kyselina desdichlorfenylpiperazin-kariprazinová (DDCPPCAR) vzniká dealkylací a následnou oxidací kariprazinu. Kariprazin je metabolizovaný CYP3A4 a v menší míře CYP2D6 na DCAR a HCAR. DCAR je dále metabolizovaný CYP3A4 a v menší míře CYP2D6 na DDCAR a HDCAR. DDCAR je dále metabolizovaný CYP3A4 na HDDCAR.

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity nejsou substráty P-glykoproteinu (P-gp), organického polypeptidu 1B1 a 1B3 transportujícího anionty (organic anion transporting polypeptide - OATP1B1 a OATP1B3) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP). Z toho plyne, že interakce kariprazinu s inhibitory P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP je nepravděpodobná.

Eliminace

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity se eliminují hlavně jaterním metabolismem. Po podání kariprazinu v dávce 12,5 mg/den pacientům se schizofrenií se 20,8 % dávky vyloučilo močí jako kariprazin a jeho metabolity.

Močí se vylučuje 1,2 % dávky nezměněného kariprazinu a stolicí 3,7 % dávky.

Průměrná hodnota terminálního poločasu (1 až 3 dny pro kariprazin a DCAR a 13 až 19 dní pro DDCAR) není vypovídající pro určení času potřebného na dosažení rovnovážného stavu nebo snížení

plasmatické koncentrace po ukončení léčby. Pro sledování pacientů léčených kariprazinem je účinný poločas relevantnější než terminální poločas. Účinný (funkční) poločas je ~ 2 dny pro kariprazin a DCAR, 8 dní pro DDCAR a ~1 týden pro celkový kariprazin. Plasmatická koncentrace celkového kariprazinu bude po ukončení nebo přerušení podávání postupně klesat. Plasmatická koncentrace celkového kariprazinu klesá o 50 % po ~ 1 týdnu a více než 90 % snížení koncentrace celkového kariprazinu nastává po ~ 3 týdnech.

Linearita

Po opakovaném podání se plasmatická expozice kariprazinu a jeho dvou hlavních metabolitů, desmethyl-kariprazinu (DCAR) a didesmethyl-kariprazinu (DDCAR), v terapeutickém rozmezí 1,5 mg až 6 mg přímo úměrně zvyšuje.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Byla provedena populační farmakokinetická modelace za použití údajů od pacientů se schizofrenií zařazených do klinického programu s kariprazinem s různým stupněm poruchy funkce ledvin, včetně normální funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) ≥ 90 ml/min), lehké poruchy funkce ledvin (CrCl 60 až 89 ml/min) a středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl 30 až 59 ml/min). Nebyl zjištěn žádný významný vztah mezi plasmatickou clearance kariprazinu a clearance kreatininu.

Kariprazin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater (třída A a B podle Childa a Pugh) byla provedena dvoudílná studie (jednorázová dávka kariprazinu 1 mg [část A] a denní dávka kariprazinu 0,5 mg po dobu 14 dní [část B]). Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater měli po jednorázové dávce kariprazinu 1 mg nebo po dávce 0,5 mg po dobu 14 dní přibližně až o 25 % vyšší expozici kariprazinu (C_{max} a AUC) a přibližně až o 45 % nižší expozici hlavním aktivním metabolitům, desmethyl-kariprazinu a didesmethyl-kariprazinu, ve srovnání se zdravými jedinci.

Expozice (AUC a C_{max}) všem aktivním složkám (CAR+DCAR+DDCAR) po opakovaném podání kariprazinu se ve srovnání se zdravými subjekty, a když byly vzaty v úvahu nevázané + vázané koncentrace, snížila u lehké poruchy jater o 21-22 % a u středně těžké poruchy jater o 13-15 %, zatímco u celkové nevázané složky bylo vypočítáno snížení o 12-13 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a zvýšení o 20-25 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Kariprazin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

Věk, pohlaví a rasa

V populační PK analýze nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v PK parametrech (AUC a C_{max} součtu kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů) s ohledem na věk, pohlaví a rasu. Tato analýza zahrnovala 2844 pacientů různých ras, včetně 536 pacientů ve věku 50 až 65 let. Z 2844 pacientů bylo 933 žen (viz bod 4.2). Údaje u pacientů starších než 65 let jsou omezené.

Kuřáctví

Vzhledem k tomu, že kariprazin není substrátem CYP1A2, neočekává se, že by kouření mělo vliv na farmakokinetiku kariprazinu.

Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity neindukovaly enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 a nebyly inhibitory CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*.

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity nejsou inhibitory transportérů OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organického kationtového transportéru 2 (OCT2) a organického aniontového transportéru 1 a 3 (OAT1 a OAT3) *in vitro*. DCAR a DDCAR neinhibovaly P-gp, i když kariprazin byl inhibitorem P-gp ve střevu (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kariprazin způsoboval u psů bilaterální kataraktu a sekundární změny na sítnici (odchlípení sítnice a cystickou degeneraci). Expozice (AUC celkového kariprazinu) při hladině, při které nebyly pozorované nežádoucí účinky (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), pro oční toxicitu je 4,2násobek klinické AUC expozice při maximální doporučené dávce 6 mg/den pro člověka (maximal recommended human dose, MRHD). U potkanů-albínů byla pozorovaná zvýšená incidence retinální degenerace/atrofie ve 2leté studii při klinicky významných expozicích.

Fosfolipidóza byla pozorovaná v plicích potkanů, psů a myší (se zánětem nebo bez) a v kůře nadledvin psů při klinicky významných expozicích. Zánět byl pozorovaný v plicích psů, kterým byly podávány po dobu 1 roku dávky s NOAEL při AUC expozicích 2,7násobku (u mužů) a 1,7násobku (u žen) klinické expozice při MHRD. Zánět nebyl pozorovaný na konci 2měsíčního období bez léku při expozici 4,2násobku klinické expozice při MRHD; zánět však přetrvával při vyšších dávkách.

Hypertrofie kůry nadledvin byla pozorovaná při 4,1násobku klinické expozice při MRHD u potkanů (jen samice) a při klinicky významných plasmatických koncentracích celkového kariprazinu u myší. U psů byla pozorována reverzibilní hypertrofie/hyperplazie a vakuolizace/vezikulace kůry nadledvin při NOAEL, která je 4,2násobkem klinické expozice při MRHD.

U samic potkanů bylo pozorované snížení fertility a indexu početí při klinicky významných expozicích na základě mg/m² plochy povrchu těla. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu samců při expozicích dosahujících až 4,3 násobku klinické expozice při MRHD.

Podávání kariprazinu potkanům v období organogenezy způsobovalo malformace, nižší přežití mláďat a zpomalení vývoje při expozicích léku nižších než při expozici u člověka při MRHD 6 mg/den. U králíků kariprazin při dávkách až do 5,8násobku klinické expozice při MRHD způsoboval mateřskou toxicitu, ale ne fetální toxicitu.

Podávání kariprazinu březím potkanům po dobu organogeneze, po celou dobu trvání březosti a laktace při klinicky významných expozicích vedlo ke snížení postnatálního přežití, snížení tělesné hmotnosti při narození a snížení tělesné hmotnosti první generace mláďat po odstavení. Dále byla při absenci mateřské toxicity pozorována bledá, studená těla a zpomalení vývoje (nevyvinuté/nedostatečně vyvinuté renální papily a pokles reakce na sluchový podnět u samic). Reprodukční vývoj první generace mláďat nebyl ovlivněn; druhá generace mláďat však měla podobné klinické příznaky a sníženou tělesnou hmotnost.

Kariprazin a jeho metabolity byly v době laktace vylučované do mateřského mléka potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

Tobolka 1,5 mg

Oxid titaničitý (E171)

Želatina

Tobolka 3 mg

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantní modř FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 121)
Želatina

Tobolka 4,5 mg

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantní modř FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Želatina

Tobolka 6 mg

Brilantní modř FCF (E 133)
Červeň Allura AC (E 129)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina

Inkoust (černý: tobolky 1,5 mg, 3 mg a 6 mg)

Šelak
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol
Hydroxid draselný

Inkoust (bílý: tobolky 4,5 mg)

Šelak
Oxid titaničitý (E 171)
Propylenglykol
Simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný tvrdý PVC/PE/PVDC blistr tepelně zatavený s tvrdou hliníkovou fólií je zabalený v papírové krabici.

Reagila 1,5 mg a Reagila 3 mg tvrdé tobolky

Krabičky obsahují 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 nebo 98 tvrdých tobolek

Reagila 4,5 mg a Reagila 6 mg tvrdé tobolky

Krabičky obsahují 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 nebo 98 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1209/001-042

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech
Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.

Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.

Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.

Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Bílá až téměř bílá trojúhelníková bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 8 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm.
Na jedné straně vyraženo "C2", druhá strana bez označení.

Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

Bílá až téměř bílá kulatá bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 7 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm.
Na jedné straně vyraženo "C3", druhá strana bez označení.

Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Bílá až téměř bílá čtvercová bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 7 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm.
Na jedné straně vyraženo "C4", druhá strana bez označení.

Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

Bílá až téměř bílá oválná bikonvexní tablety. Šířka tablety je 5 mm, délka 8,5 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm.

Na jedné straně vyraženo "CI", druhá strana bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Reagila je indikovaný k léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka kariprazinu je 1,5 mg jednou denně. Poté může být dávka v případě potřeby pomalu zvyšována po přírůstcích 1,5 mg do maximální dávky 6 mg/den. Podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře má být udržována nejnižší účinná dávka. Vzhledem k dlouhému poločasu kariprazinu a jeho aktivních metabolitů nebudou změny dávky plně reflektovány v plasmě po dobu několika týdnů. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a odpověď na léčbu po dobu několika týdnů od zahájení léčby a po každé změně dávky (viz bod 5.2).

Přechod z jiného antipsychotika na kariprazin

Při přechodu z jiného antipsychotika na kariprazin je třeba zvážit postupnou zkříženou titraci s postupným ukončováním předchozí léčby za současného zahájení léčby kariprazinem.

Přechod z kariprazinu na jiné antipsychotikum

Při přechodu z kariprazinu na jiné antipsychotikum není potřeba postupná zkřížená titrace, při ukončení léčby kariprazinem je možné začít léčbu novým antipsychotikem v nejnižším dávkování. Je třeba vzít v úvahu, že plasmatické koncentrace kariprazinu a jeho aktivních metabolitů se budou snižovat o 50 % za ~ 1 týden (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku, má vynechanou dávku užít co nejdříve. Nicméně pokud je již téměř čas na následující dávku, je třeba vynechanou dávku přeskočit a další dávka má být užita podle pravidelného rozpisu. Nedoporučuje se zdvojnásobit následující dávku, aby byla nahrazena vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) není třeba žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost kariprazinu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) nebyla hodnocena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití kariprazinu nedoporučuje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 5-9 podle Childa a Pughy) není třeba žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost kariprazinu nebyly hodnoceny u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre 10-15 podle Childa a Pughy). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití kariprazinu nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší osoby

Dostupné údaje u starších osob ve věku 65 let a více léčených kariprazinem nejsou dostatečné pro posouzení, zda reagují nebo nereagují jinak než mladší pacienti (viz bod 5.2). Výběr dávky pro starší pacienty má být opatrnější.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kariprazinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Reagila je určený k perorálnímu podání, užívá se jednou denně ve stejnou denní dobu s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří mají problémy s polykáním tvrdých tobolek nebo kteří upřednostňují tablety dispergovatelné v ústech, může být jako alternativa k přípravku Reagila tvrdé tobolky použitý přípravek Reagila tablety dispergovatelné v ústech.

Tableta dispergovatelná v ústech má být opatrně vyjmuta suchýma rukama z blistru a okamžitě umístěna na jazyk, kde se rozpustí a lze ji spolknout s vodou nebo bez vody. Alternativně lze rozpustit tabletu ve vodě a výslednou suspenzi vypít. V tomto případě je třeba obsah sklenice důkladně promíchat, aby nedocházelo k usazování nerozpuštěných reziduí.

Během užívání kariprazinu je třeba se vyvarovat alkoholu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Současné podávání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování

Výskyt sebevražedného chování (sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu a dokonaná sebevražda) je vlastní psychotickým onemocněním a obecně bývá hlášen časně po zahájení nebo po změně antipsychotické léčby. Antipsychotická léčba má být provázena důkladnou kontrolou vysoce rizikových pacientů.

Akatizie, neklid

Akatizie a neklid jsou často se vyskytující nežádoucí účinky antipsychotik. Akatizie je porucha pohybu, která se vyznačuje pocitem vnitřního neklidu a neodolatelnou potřebou být neustále v pohybu a také činnostmi jako je kolébání se při stání nebo sezení, zvedání nohou jako při pochodu na místě a opakované křížení nohou při sezení. Vzhledem k tomu, že kariprazin způsobuje akatizii a neklid, má se používat s opatrností u pacientů, kteří mají sklon k akatizii nebo kteří již symptomy akatizie vykazují. Akatizie se vyvíjí brzy po zahájení léčby. Proto je v první fázi léčby potřeba pečlivé sledování. Prevence zahrnuje pomalou titraci směrem nahoru; léčebná opatření zahrnují pomalou titraci kariprazinu směrem dolů nebo léčivý přípravek k potlačení extrapyramidových symptomů (EPS). Dávka může být upravena na základě individuální odpovědi a snášenlivosti (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

Tardivní dyskineze je syndrom sestávající z potenciálně ireverzibilních, rytmických, mimovolních, pohybů, převážně jazyka a/nebo obličeje, které se mohou vyvinout u pacientů léčených antipsychotiky. Pokud se u pacienta léčeného kariprazinem objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit přerušování léčby.

Parkinsonova choroba

Pokud jsou pacientovi s Parkinsonovou chorobou předepsána antipsychotika, může dojít k exacerbaci základního onemocnění nebo ke zhoršení symptomů Parkinsonovy choroby. Při předepisování kariprazinu pacientům s Parkinsonovou chorobou má lékař zvážit rizika léčby oproti jejím přínosům.

Oční symptomy/katarakta

V předklinických studiích s kariprazinem byla detekována u psů opacita čočky/katarakta (viz body 4.8 a 5.3). Nicméně příčinná souvislost mezi změnami na čočce/kataraktami pozorovanými ve studiích u člověka a užíváním kariprazinu nebyla stanovena. Přesto je třeba pacienty, u kterých se rozvinou symptomy potenciálně související s kataraktou, odeslat na oftalmologické vyšetření a přehodnotit u nich pokračování v léčbě.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

V souvislosti s léčbou antipsychotiky byl hlášen potenciálně fatální komplex příznaků označovaný jako NMS. NMS se klinicky manifestuje hyperpyrexíí, svalovou rigiditou, zvýšením hladin sérové kreatinfosfokinázy, alterací duševního stavu a projevy instability autonomního nervového systému (nepravidelný tep nebo krevní tlak, tachykardie, profúzní pocení a srdeční arytmie). Mezi další známky může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní selhání ledvin. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky příznačné pro NMS nebo nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických projevů NMS, musí být podávání kariprazinu neprodleně přerušeno.

Epileptické záchvaty a křeče

U pacientů, kteří mají v anamnéze epileptické záchvaty nebo stavy, které mohou potenciálně snižovat práh pro vznik záchvatů, se má kariprazin používat s opatrností.

Starší pacienti s demencí

Kariprazin nebyl studován u starších pacientů s demencí a vzhledem ke zvýšenému riziku celkové mortality není doporučeno léčit starší pacienty s demencí.

Riziko cerebrovaskulárních příhod (CMP)

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko CMP. Mechanismus vzniku zvýšeného rizika není známý. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik nebo u jiné populace pacientů. Kariprazin se má používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Kardiovaskulární onemocnění

Změny krevního tlaku

Kariprazin může způsobit ortostatickou hypotenzi stejně jako hypertenzi (viz bod 4.8). Kariprazin je třeba používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním predisponujícím ke změnám krevního tlaku. Je třeba monitorovat krevní tlak.

Změny na elektrokardiogramu (EKG)

U pacientů léčených antipsychotiky může dojít k prodloužení intervalu QT.

V klinické studii navržené za účelem hodnocení prodloužení intervalu QT nebylo u kariprazinu v porovnání s placebem detekováno prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). Z klinických studií s kariprazinem bylo hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8). Proto je třeba kariprazin používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním

nebo u pacientů s prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1).

Venózní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik byly hlášeny případy VTE. Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, mají být zjištěny všechny možné rizikové faktory pro VTE před léčbou kariprazinem a během ní a mají být provedena preventivní opatření.

Hyperglykemie a diabetes mellitus

U pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo u pacientů s rizikovými faktory pro diabetes mellitus (např. obezita, diabetes v rodinné anamnéze), u kterých začíná léčba atypickými antipsychotiky, je třeba monitorovat hladiny glukózy v séru. V klinických studiích s kariprazinem byly hlášeny nežádoucí účinky související s glukózou (viz bod 5.1).

Změny tělesné hmotnosti

V souvislosti s užíváním kariprazinu bylo pozorováno významné zvýšení tělesné hmotnosti. U pacientů je třeba pravidelně sledovat jejich tělesnou hmotnost (viz bod 4.8).

Současná léčba středně silnými inhibitory CYP3A4

Současné podávání kariprazinu se středně silnými inhibitory CYP3A4 může vést ke zvýšení celkové expozice kariprazinu. Doporučuje se monitorovat individuální odpověď a snášenlivost, v případě potřeby může být dávka kariprazinu z důvodu potenciálního zvýšení expozice (dočasně) snížena (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento přípravek obsahuje sodnou sůl karboxymethylškrobu (typ A) a natrium-stearyl-fumarát.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě dispergovatelné v ústech, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění účinku kariprazinu jinými léčivými přípravky

Metabolismus kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů, desmethyl-kariprazinu (DCAR) a didesmethyl-kariprazinu (DDCAR), je zprostředkovaný hlavně CYP3A4 s malým podílem CYP2D6.

Inhibitory CYP3A4

Během krátkodobého (4 dny) současného podávání navodil ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, dvojnásobné zvýšení plasmatické expozice celkovému kariprazinu (součet kariprazinu a jeho aktivních metabolitů), a to složek vázaných i nevázaných.

Vzhledem k dlouhému poločasu aktivních složek kariprazinu lze během dlouhodobého současného podávání očekávat další nárůst plasmatické expozice celkovému kariprazinu. Proto je současné podávání kariprazinu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin (500 mg dvakrát denně), středně silný inhibitor CYP3A4, způsobil po současném 3týdenním podávání průměrně 1,4násobné (rozmezí 1,03-2,32násobné) zvýšení plasmatické expozice celkovému kariprazinu. Proto se doporučuje během současného podávání kariprazinu se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. erythromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil) monitorovat

individuální odpověď a snášenlivost a v případě potřeby má být dávka kariprazinu snížena (dočasně) z důvodu potenciálního zvýšení expozice. Vzhledem k dlouhému poločasu kariprazinu a jeho aktivních metabolitů se začátek nebo ukončení léčby středně silným inhibitor CYP3A4 nebo změna dávky plně odrazí v hladinách přípravku v plazmě až za několik týdnů. Po započetí nebo ukončení podávání interagujícího léku nebo po každé změně dávky kariprazinu je třeba u pacientů po dobu několika týdnů sledovat výskyt nežádoucích účinků a odpověď na léčbu.

Je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitové šťávy.

Induktory CYP3A4

Současné podávání kariprazinu se silnými a středně silnými induktory CYP3A4 může vést k významnému snížení expozice celkovému kariprazinu. Proto je současné podávání kariprazinu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP2D6

V metabolismu kariprazinu hraje cesta zprostředkovaná CYP2D6 malou roli, hlavní cesta je zprostředkovaná CYP3A4 (viz bod 5.2). Proto není pravděpodobné, že by inhibitory CYP2D6 měly klinicky významný účinek na metabolismus kariprazinu.

Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Substráty P-glykoproteinu (P-gp)

Kariprazin je *in vitro* inhibitorem P-gp v jeho teoreticky maximální intestinální koncentraci. Klinické důsledky tohoto účinku nejsou zcela objasněny, nicméně použití substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je dabigatran a digoxin, může vyžadovat zvláštní sledování a úpravu dávky.

Hormonální antikoncepce

Ve studii lékových interakcí neměla 28denní léčba kariprazinem v dávce 6 mg denně žádný klinicky významný efekt na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Farmakodynamické interakce

Vzhledem k primárním účinkům kariprazinu na centrální nervový systém je třeba přípravek Reagila používat s opatrností při kombinaci s jinými léčivými přípravky působícími centrálně a s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je třeba informovat o tom, že se mají během užívání přípravku Reagila vyvarovat otěhotnění. Pacientky ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě alespoň 10 týdnů po užití poslední dávky přípravku Reagila vysoce účinné antikoncepční metody.

Těhotenství

Ohledně užití kariprazinu těhotnými ženami nejsou žádné nebo jsou jen omezené údaje. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu včetně vývojových malformací u potkanů (viz bod 5.3).

Přípravek Reagila se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Vzhledem k pomalé eliminaci aktivních složek je třeba antikoncepci používat ještě alespoň dalších 10 týdnů po ukončení léčby kariprazinem.

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně kariprazinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo

abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Závažnost těchto komplikací se lišila; zatímco v některých případech symptomy samy odezněly, v jiných případech si u novorozenců vyžádaly ošetření na jednotce intenzivní péče a prodloužení hospitalizace. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Kojení

Není známo, zda se kariprazin nebo jeho hlavní aktivní metabolity vylučují u člověka do mateřského mléka. Kariprazin a jeho metabolity se vylučují během laktace do mléka potkanů (viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Během léčby kariprazinem je třeba kojení přerušit.

Fertilita

Účinek kariprazinu na fertilitu člověka nebyl hodnocen. Ve studiích na potkanech byla pozorována nižší fertilita samic a problémy s početím (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek kariprazin má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni, aby neobsluhovali nebezpečné stroje, včetně motorových vozidel, dokud si nebudou opravdu jisti, že je léčba přípravkem Reagila negativně neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem kariprazinu v dávkovacím rozmezí (1,5-6 mg) byla akatizie (19 %) a parkinsonismus (17,5 %). Většina příhod byla lehká nebo středně závažná.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky na základě souhrnných údajů ze studií kariprazinu u schizofrenie jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů a preferovaného termínu v tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a dle frekvence výskytu, nejčastější jako první, za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí s klesající závažností.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů se schizofrenií

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie Eosinofilie	Neutropenie	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita	

Endokrinní poruchy			Pokles hladiny tyreotropního hormonu v krvi	Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Dyslipidemie Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení chuti k jídlu Zvýšení chuti k jídlu	Abnormální hladina sodíku v krvi Diabetes mellitus Zvýšení hladiny glukózy v krvi		
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku ¹ Anxieta	Sebevražedné chování Delirium Deprese Snížení libida Zvýšení libida Erektilní dysfunkce		
Poruchy nervového systému	Akatizie ² Parkinsonismus ³	Sedace Závrať Dystonie ⁴ Jiná extrapyramidová onemocnění a abnormální pohybové poruchy ⁵	Tardivní dyskineze Dyskineze ⁶ Dysestezie Letargie	Epileptické záchvaty/Konvulze Amnézie Afázie	Neuroleptický maligní syndrom
Poruchy oka		Rozmazané vidění	Zvýšení intraokulárního tlaku Porucha akomodace Snížená ostrost vidění Podráždění oka	Katarakta Fotofobie	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Srdeční poruchy		Tachyarytmie	Srdeční poruchy vedení Bradyarytmie Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu Abnormální vlna T na elektrokardiogramu		
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Singultus		

Gastrointestinální poruchy		Zvracení Nauzea Obstipace	Gastroezofageální refluxní choroba	Dysfagie	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů	Zvýšení bilirubinu v krvi		Toxická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Pruritus Vyrážka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi		Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Polakisurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Syndrom z vysazení léku u novorozence (viz bod 4.6)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Žízeň		

¹Poruchy spánku: insomnie, abnormální sny/noční můry, porucha cirkadiálního spánkového rytmu, dysomnie, hypersomnie, iniciální insomnie, porucha kontinuity spánku, noční můra, porucha spánku, somnambulismus, terminální insomnie

²Akatizie: akatizie, psychomotorická hyperaktivita, neklid

³Parkinsonismus: akineze, bradykineze, bradyfrenie, rigidita „ozubeného kola“, extrapyramidová porucha, porucha chůze, hypokineze, ztuhlost kloubů, tremor, hypomimie (maskovitá tvář), svalová rigidita, muskuloskeletální ztuhlost, ztuhlost šíje, parkinsonismus

⁴Dystonie: blefarospasmus, dystonie, svalové napětí, oromandibulární dystonie, tortikolis, trismus

⁵Jiná extrapyramidová onemocnění a abnormální pohybové poruchy: porucha rovnováhy, bruxismus, slinění, dysartrie, porucha chůze, abnormální glabellární reflex, hyporeflexie, porucha pohybu, syndrom neklidných nohou, hypersekrece slin, porucha pohybu jazyka

⁶Dyskineze: choreoatetóza, dyskineze, grimasování, okulogyrická krize, protruze jazyka

Popis vybraných nežádoucích účinků

Opacita čočky/katarakta

Rozvoj katarakty byl pozorovaný v neklinických studiích s kariprazinem (viz bod 5.3). Proto byl vznik katarakty v klinických studiích pečlivě sledovaný pomocí vyšetření štěrbinovou lampou a pacienti s existující kataraktou byli vyloučeni. Během klinického vývojového programu kariprazinu u schizofrenie bylo hlášeno několik případů katarakty, které se vyznačovaly jen malými opacitami čočky, bez ovlivnění vizu (13/3192; 0,4 %). Někteří z těchto pacientů měli přitěžující faktory. Nejčastěji hlášenou nežádoucí oční příhodou bylo rozmazané vidění (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazin: 22/2048; 1,1 %).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V krátkodobých studiích byl výskyt EPS pozorován u 27 % pacientů léčených kariprazinem, u 11,5 % pacientů léčených placebem, u 30,7 % pacientů léčených risperidonem a u 15,1 % pacientů léčených aripiprazolem. Akatizie byla hlášena u 13,6 % pacientů léčených kariprazinem, u 5,1

% pacientů léčených placebem, u 9,3 % pacientů léčených risperidonem a u 9,9 % pacientů léčených aripiprazolem. S parkinsonismem se setkala 13,6 % pacientů léčených kariprazinem, 5,7 % pacientů léčených placebem, 22,1 % pacientů léčených risperidonem a 5,3 % pacientů léčených aripiprazolem. Dystonie byla zaznamenána u 1,8 % pacientů léčených kariprazinem, u 0,2 % pacientů léčených placebem, u 3,6 % pacientů léčených risperidonem a u 0,7 % pacientů léčených aripiprazolem.

V placebem kontrolované části studie dlouhodobého udržení účinku byl výskyt EPS 13,7 % ve skupině s kariprazinem ve srovnání se 3,0 % u pacientů léčených placebem. Akatizie byla hlášena u 3,9 % pacientů léčených kariprazinem oproti 2,0 % ve skupině s placebem. S parkinsonismem se setkala 7,8 % pacientů ve skupině s kariprazinem a 1,0 % pacientů ve skupině s placebem.

Ve studii s negativními symptomy byly EPS hlášeny u 14,3 % pacientů ve skupině s kariprazinem a u 11,7 % pacientů léčených risperidonem. Akatizie byla hlášena u 10,0 % pacientů léčených kariprazinem a u 5,2 % pacientů ve skupině s risperidonem. S parkinsonismem se setkala 5,2 % pacientů léčených kariprazinem a 7,4 % pacientů léčených risperidonem. Většina případů EPS byla lehké nebo střední intenzity a mohla být zvládnuta běžnými léčivými přípravky k léčbě EPS. Počet pacientů, u kterých byla léčba ukončena z důvodu nežádoucího účinku souvisejícího s EPS, byl malý.

Venózní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy VTE včetně případů plicního embolismu a hluboké žilní trombózy - frekvence není známo.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V souvislosti s antipsychotickou léčbou je často pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST]). V klinických studiích s kariprazinem byl výskyt nežádoucího účinku zvýšení ALT, AST pozorován u 2,2 % pacientů léčených kariprazinem, u 1,6 % pacientů léčených risperidonem a u 0,4 % pacientů léčených placebem. Žádný z pacientů léčených kariprazinem neměl poškození jater.

Změny tělesné hmotnosti

V krátkodobých studiích bylo průměrné zvýšení tělesné hmotnosti mírně vyšší ve skupině s kariprazinem v porovnání se skupinou s placebem; 1 kg u kariprazinu a 0,3 kg u placeba. V dlouhodobých udržovacích studiích účinnosti nebyl klinicky významný rozdíl změny tělesné hmotnosti mezi hodnotou vstupní a na konci léčby (1,1 kg u kariprazinu a 0,9 kg u placeba). V otevřené fázi studie se během 20týdenní léčby kariprazinem u 9 % pacientů vyvinul potenciálně klinicky významný (potentially clinically significant, PCS) nárůst tělesné hmotnosti (definovaný jako zvýšení o ≥ 7 %), zatímco během dvojité zaslepené fáze byl PCS nárůst tělesné hmotnosti u 9,8 % pacientů, kteří pokračovali v léčbě kariprazinem oproti 7,1 % pacientů, kteří byli randomizováni na placebo po 20týdenní léčbě kariprazinem v otevřené fázi. Ve studii negativních symptomů byla průměrná změna tělesné hmotnosti $-0,3$ kg u kariprazinu a $+0,6$ kg u risperidonu a PCS nárůst tělesné hmotnosti byl pozorován u 6 % pacientů ve skupině s kariprazinem, kdežto u 7,4 % pacientů ve skupině s risperidonem.

Prodloužení intervalu QT

V klinické studii navržené pro hodnocení prodloužení intervalu QT nebylo v porovnání s placebem zaznamenáno u kariprazinu žádné prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). V jiných klinických studiích bylo u kariprazinu hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení intervalu QT. Během dlouhodobé léčby v otevřené fázi studie měli 3 pacienti (0,4 %) QTcB > 500 ms, jeden z nich měl také QTcF > 500 ms. Zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty bylo pozorováno u 7 pacientů (1 %) pro QTcB a u 2 pacientů (0,3 %) pro QTcF. V dlouhodobé studii s udržovacím účinkem bylo během otevřené fáze pozorováno zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty u 12 pacientů (1,6 %) pro QTcB a u 4 pacientů (0,5 %) pro QTcF. Během dvojité zaslepené fáze léčby bylo zvýšení o > 60 ms od vstupní hodnoty pro QTcB pozorováno u 3 pacientů léčených kariprazinem (3,1 %) a u 2 pacientů léčených placebem (2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Náhodné akutní předávkování (48 mg/den) bylo hlášeno u jednoho pacienta. U tohoto pacienta došlo k ortostáze a sedaci. Pacient se ten samý den plně zotavil.

Postup při předávkování

Léčba předávkování se musí soustředit na podpůrnou terapii včetně udržování adekvátní průchodnosti dýchacích cest, oxygenaci a ventilaci a léčbu symptomů. Je třeba ihned zajistit kardiovaskulární monitorování včetně kontinuálního elektrokardiografického sledování z důvodu možné arytmie. V případě závažných extrapyramidových symptomů je třeba podat anticholinergní přípravky. Vzhledem k tomu, že je kariprazin z velké míry vázaný na plasmatické bílkoviny, není pravděpodobné, že by při léčbě předávkování byla účinná hemodialýza. Pečlivé sledování a monitorování mají pokračovat do pacientova uzdravení. Pro kariprazin neexistuje specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, jiná antipsychotika, ATC kód: N05AX15

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku kariprazinu není zcela známý. Nicméně terapeutický účinek kariprazinu může být zprostředkovaný kombinací částečného agonistického působení na dopaminové receptory D₃, D₂ (hodnoty K_i 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v daném pořadí) a serotoninové receptory 5-HT_{1A} (hodnoty K_i 1,4-2,6 nM) a antagonistického působení na serotoninové receptory 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} a histaminové H₁ receptory (hodnoty K_i 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v daném pořadí). Afinita kariprazinu k serotoninovým receptorům 5-HT_{2C} a k adrenergním α₁ receptorům je nízká (hodnoty K_i 134 nM a 155 nM, v daném pořadí). Kariprazin nemá zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům (IC₅₀ > 1 000 nM). Dva hlavní aktivní metabolity, desmethyl-kariprazin a didesmethyl-kariprazin, mají *in vitro* podobnou vazbu na receptory a funkční profil jako mateřská léčivá látka.

Farmakodynamické účinky

Neklinické studie *in vivo* ukázaly, že kariprazin při farmakologicky účinných dávkách obsazuje receptory D₃ v podobném rozsahu jako receptory D₂. U pacientů se schizofrenií při podávání dávek kariprazinu v terapeutickém rozmezí po dobu 15 dní bylo obsazování dopaminových receptorů D₂ a D₃ v mozku (s přednostním obsazováním v oblastech s vyšší expresí D₃) závislé na dávce.

Účinky kariprazinu na interval QT byly hodnoceny u pacientů se schizofrenií nebo se schizoafektivní poruchou. Byla získána hodnocení elektrokardiogramů z Holterova monitoru od 129 pacientů z 12hodinových časových úseků na začátku léčby a v rovnovážném stavu. Při podávání dávek vyšších, než jsou terapeutické (9 mg/den nebo 18 mg/den), nebylo zachyceno žádné prodloužení intervalu QT. U žádného pacienta ve studii léčeného kariprazinem nebylo zaznamenáno zvýšení QTc o ≥ 60 ms od počátečního stavu ani QTc > 500 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost při krátkodobém používání

Účinnost kariprazinu v léčbě akutní schizofrenie byla hodnocena ve třech multicentrických, nadnárodních, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných 6týdenních studiích, které zahrnovaly 1754 pacientů ve věku od 18 do 60 let. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve všech studiích u akutní schizofrenie byla změna v celkovém skóre dle škály hodnocení pozitivních a negativních symptomů (Positive and negative syndrom scale (PANSS)) od výchozího stavu do 6. týdne a sekundárním cílovým parametrem účinnosti byla změna v hodnocení celkového klinického dojmu - závažnost (Clinical global impressions - severity (CGI-S)) od výchozího stavu do 6. týdne. V nadnárodní placebem kontrolované studii, kde byly používány fixní dávky kariprazinu 1,5 mg, 3,0 mg a 4,5 mg a 4 mg risperidonu k analýze citlivosti, prokázaly všechny dávky kariprazinu a aktivní kontrola statisticky významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem. V jiné nadnárodní placebem kontrolované studii s fixními dávkami kariprazinu 3,0 mg a 6,0 mg a 10 mg aripiprazolu k analýze citlivosti, prokázaly jak obě dávky kariprazinu, tak aktivní kontrola statisticky významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem. Ve třetí nadnárodní placebem kontrolované studii s fixními/flexibilními dávkami kariprazinu 3,0 - 6,0 mg a 6,0 - 9,0 mg, prokázala obě dávkovací rozmezí kariprazinu významné zlepšení jak primárního, tak také sekundárního cílového parametru účinnosti v porovnání s placebem.

Výsledky primárního cílového parametru účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2 níže. Výsledky sekundárního cílového parametru účinnosti (CGI) a doplňkových cílových parametrů účinnosti podporovaly primární cílový parametr účinnosti.

Tabulka 2. Změny celkového skóre PANNS od výchozího stavu do 6. týdne ve studiích akutních exacerbací schizofrenie - ITT populace

	Průměrná hodnota výchozího stavu ± SD	Změna průměrné hodnoty LS (SE)	Změna při léčbě oproti placebu (95% CI)	p-hodnota
Celkové PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/den	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/den	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/den	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/den	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/den	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/den	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/den	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 až 6 mg/den	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0029
Kariprazin 6 až 9 mg/den	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001

CI = interval spolehlivosti (confidence interval); ITT = analýza podle původního léčebného záměru (intent to treat); průměrná hodnota LS = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců (least squares mean); PANSS = škála hodnocení pozitivních a negativních symptomů (Positive and negative syndrome scale).

* v porovnání s placebem

Účinnost při dlouhodobém užívání

Účinnost kariprazinu v udržení antipsychotického účinku byla hodnocena v randomizované dlouhodobé studii s vysazením léku. Celkem 751 pacientů s akutními symptomy schizofrenie dostávalo kariprazin v dávce 3-9 mg/den po dobu 20 týdnů, z toho 337 dostávalo kariprazin v dávce 3 nebo 6 mg/den. Stabilizovaní pacienti byli poté randomizováni do skupiny s fixními dávkami kariprazinu 3 nebo 6 mg (n=51) nebo s placebem (n=51), a to v dvojité zaslepeném režimu po dobu 72 týdnů. Primárním ukazatelem účinnosti studie byla doba do nástupu relapsu. Do konce studie došlo k relapsu symptomů schizofrenie u 49,0 % pacientů léčených placebem oproti 21,6 % pacientů léčených kariprazinem. Doba do nástupu relapsu (92 dní oproti 326 dnům - na základě 25. percentilu) byla proto významně delší ve skupině léčené kariprazinem než ve skupině s placebem (p=0,009).

Účinnost na převládající negativní symptomy u schizofrenie

Účinnost kariprazinu v léčbě převládajících negativních symptomů u schizofrenie byla studována ve 26týdenní, multicentrické, dvojité zaslepené a aktivně kontrolované klinické studii. Byl studován kariprazin (rozmezí dávek 3-6 mg, cílová dávka 4,5 mg) v porovnání s risperidonem (rozmezí dávek 3-6 mg, cílová dávka 4 mg) v léčbě pacientů s trvale převládajícími negativními symptomy schizofrenie (n=461). Celkem 86 % pacientů bylo starších než 55 let, 54 % pacientů byli muži.

Trvale převládající negativní symptomy byly definovány jako symptomy trvající po dobu alespoň 6 měsíců s vysokou úrovní negativních symptomů a s nízkou úrovní pozitivních symptomů [(skóre škály PANNS pro negativní symptomy ≥ 24 a pro minimálně 2 ze 3 položek škály PANNS skóre ≥ 4 (N1: oploštělý afekt, N4: sociální stažení a N6: snížená spontaneita) a skóre škály PANNS pro pozitivní symptomy ≤ 19]. Pacienti se sekundárními negativními symptomy, jako středně těžkými až těžkými depresivními symptomy a s klinicky relevantními parkinsonskými symptomy (EPS), byli ze studie vyloučeni.

Ve skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo zjištěno statisticky významné zlepšení u změny z výchozího stavu pro primární parametr účinnosti, skóre škály PANNS pro negativní symptomy (PANNS-FSNS) (p<0,001). Nicméně od 14. týdne dále byl pozorovaný statisticky významný rozdíl (p=0,002) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem (tabulka 3). Ve skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení ve změně oproti výchozí hodnotě u sekundárního parametru účinnosti, v celkovém skóre ve škále osobní a sociální výkonnosti (PSP, Personal and social performance) (p<0,001). Nicméně statisticky významný rozdíl (p<0,001) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem byl pozorovaný od 10. týdne dále (tabulka 3). Rozdíly v hodnocení celkového klinického dojmu – ve škále závažnost (p=0,005) a zlepšení (p<0,001), stejně jako ve škále PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ zlepšení ve 26. týdnu; p=0,003) podporují nálezy v oblasti primárních a sekundárních parametrů účinnosti.

Tabulka 3 Souhrn výsledků studie RGH-188-005

Parametr účinnosti	Kariprazin LS mean	Risperidon LS mean	Očekávaný rozdíl v léčbě	95% CI	p-hodnota
PANSS-FSNS výchozí hodnota	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS ve 26. týdnu	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS změna od výchozí hodnoty (CfB) do 26. týdne	-8,9	-7,4	-1,5		0,002
PSP celkem výchozí hodnota	48,8	48,2	-	-2,4; -0,5	-
PSP celkem ve 26. týdnu	64,0	59,7	-	-	-
PSP celkem změna od výchozí hodnoty (CfB) do 26. týdne	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

LS mean = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kariprazinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě schizofrenie. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kariprazin má dva farmakologicky aktivní metabolity s podobnou účinností jako kariprazin, desmethyl-kariprazin (DCAR) a didesmethyl-kariprazin (DDCAR). Expozice celkovému kariprazinu (součet kariprazinu + DCAR a DDCAR) dosahuje 50 % expozice v rovnovážném stavu po ~ 1 týdnu každodenního podávání, přičemž 90% expozice v rovnovážném stavu je dosaženo po 3 týdnech. V rovnovážném stavu je expozice DDCAR přibližně dvoj- až trojnásobně vyšší než expozice kariprazinu a expozice DCAR činí přibližně 30 % expozice kariprazinu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost kariprazinu není známa. Kariprazin se po perorálním podání dobře absorbuje. Po opakovaném podání je maximální koncentrace kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů v plasmě obecně dosaženo přibližně za 3-8 hodin po podání. Podání jednorázové dávky 1,5 mg kariprazinu současně s jídlem s vysokým obsahem tuku (900 až 1000 kalorií) významně neovlivnilo $C_{\max}$ ani AUC kariprazinu ((AUC_{0-∞} zvýšené o 12 %, $C_{\max}$ snižené o < 5 % při podání s jídlem ve srovnání s podáním na lačno). Účinek jídla na expozici metabolitům DCAR a DDCAR byl také minimální. Tablety dispergovatelné v ústech mohou být považovány za bioekvivaletní s lékovou formou tvrdé tobolky.

Kariprazin je možné podávat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl zdánlivý distribuční objem (V/F) 916 l pro kariprazin, 475 l pro DCAR a 1568 l pro DDCAR, což dokládá rozsáhlou distribuci kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů. Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity se ve velké míře (96 až 97 % pro CAR, 94 až 97 % pro DCAR a 92 až 97 % pro DDCAR) váží na plasmatické proteiny.

Biotransformace

Metabolismus kariprazinu zahrnuje demethylaci (DCAR a DDCAR), hydroxylaci (hydroxykariprazin, HCAR) a kombinaci demethylace a hydroxylace (hydroxydesmethyl-kariprazin, HDCAR a hydroxydidesmethyl-kariprazin, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR a HDDCAR jsou následně biotransformované na jejich odpovídající sulfátové a glukuronidové konjugáty. Další metabolit, kyselina desdichlorfenylpiperazin-kariprazinová (DDCPPCAR) vzniká dealkylací a následnou oxidací kariprazinu. Kariprazin je metabolizovaný CYP3A4 a v menší míře CYP2D6 na DCAR a HCAR. DCAR je dále metabolizovaný CYP3A4 a v menší míře CYP2D6 na DDCAR a HDCAR. DDCAR je dále metabolizovaný CYP3A4 na HDDCAR.

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity nejsou substráty P-glykoproteinu (P-gp), organického polypeptidu 1B1 a 1B3 transportujícího anionty (organic anion transporting polypeptide - OATP1B1 a OATP1B3) a proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP). Z toho plyne, že interakce kariprazinu s inhibitory P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP je nepravděpodobná.

Eliminace

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity se eliminují hlavně jaterním metabolismem. Po podání kariprazinu v dávce 12,5 mg/den pacientům se schizofrenií se 20,8 % dávky vyloučilo močí jako kariprazin a jeho metabolity.

Močí se vylučuje 1,2 % dávky nezměněného kariprazinu a stolicí 3,7 % dávky.

Průměrná hodnota terminálního poločasu (1 až 3 dny pro kariprazin a DCAR a 13 až 19 dní pro DDCAR) není vypovídající pro určení času potřebného na dosažení rovnovážného stavu nebo snížení plasmatické koncentrace po ukončení léčby. Pro sledování pacientů léčených kariprazinem je účinný poločas relevantnější než terminální poločas. Účinný (funkční) poločas je ~ 2 dny pro kariprazin a DCAR, 8 dní pro DDCAR a ~1 týden pro celkový kariprazin. Plasmatická koncentrace celkového kariprazinu bude po ukončení nebo přerušení podávání postupně klesat. Plasmatická koncentrace celkového kariprazinu klesá o 50 % po ~ 1 týdnu a více než 90% snížení koncentrace celkového kariprazinu nastává po ~ 3 týdnech.

Linearita

Po opakovaném podání se plasmatická expozice kariprazinu a jeho dvou hlavních metabolitů, desmethyl-kariprazinu (DCAR) a didesmethyl-kariprazinu (DDCAR), v terapeutickém rozmezí 1,5 mg až 6 mg přímo úměrně zvyšuje.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Byla provedena populační farmakokinetická modelace za použití údajů od pacientů se schizofrenií zařazených do klinického programu s kariprazinem s různým stupněm poruchy funkce ledvin, včetně normální funkce ledvin (clearance kreatininu (CrCl) ≥ 90 ml/min), lehké poruchy funkce ledvin (CrCl 60 až 89 ml/min) a středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl 30 až 59 ml/min). Nebyl zjištěn žádný významný vztah mezi plasmatickou clearance kariprazinu a clearance kreatininu.

Kariprazin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater (třída A a B podle Childa a Pugh) byla provedena dvoudílná studie (jednorázová dávka kariprazinu 1 mg [část A] a denní dávka kariprazinu 0,5 mg po dobu 14 dní [část B]). Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater měli po jednorázové dávce kariprazinu 1 mg nebo po dávce 0,5 mg po dobu 14 dní přibližně až o 25 % vyšší expozici kariprazinu (C_{max} a AUC) a přibližně až o 45 % nižší expozici hlavním aktivním metabolitům, desmethyl-kariprazinu a didesmethyl-kariprazinu, ve srovnání se zdravými jedinci.

Expozice (AUC a C_{max}) všem aktivním složkám (CAR+DCAR+DDCAR) po opakovaném podání kariprazinu se ve srovnání se zdravými subjekty, a když byly vzaty v úvahu nevázané + vázané koncentrace, snížila u lehké poruchy jater o 21-22 % a u středně těžké poruchy jater o 13-15 %, zatímco u celkové nevázané složky bylo vypočítáno snížení o 12-13 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a zvýšení o 20-25 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Kariprazin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

Věk, pohlaví a rasa

V populační PK analýze nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly v PK parametrech (AUC a C_{max} součtu kariprazinu a jeho hlavních aktivních metabolitů) s ohledem na věk, pohlaví a rasu. Tato analýza zahrnovala 2844 pacientů různých ras, včetně 536 pacientů ve věku 50 až 65 let. Z 2844 pacientů bylo 933 žen (viz bod 4.2). Údaje u pacientů starších než 65 let jsou omezené.

Kuřáctví

Vzhledem k tomu, že kariprazin není substrátem CYP1A2, neočekává se, že by kouření mělo vliv na farmakokinetiku kariprazinu.

Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity neindukovaly enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 a nebyly inhibitory CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin a jeho hlavní aktivní metabolity nejsou inhibitory transportérů OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organického kationtového transportéru 2 (OCT2) a organického aniontového transportéru 1 a 3 (OAT1 a OAT3) *in vitro*. DCAR a DDCAR neinhibovaly P-gp, i když kariprazin byl inhibitorem P-gp ve střevu (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kariprazin způsoboval u psů bilaterální kataraktu a sekundární změny na sítnici (odchlípení sítnice a cystickou degeneraci). Expozice (AUC celkového kariprazinu) při hladině, při které nebyly pozorované nežádoucí účinky (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), pro oční toxicitu je 4,2násobek klinické AUC expozice při maximální doporučené dávce 6 mg/den pro člověka (maximal recommended human dose, MRHD). U potkanů-albínů byla pozorovaná zvýšená incidence retinální degenerace/atrofie ve 2leté studii při klinicky významných expozicích.

Fosfolipidóza byla pozorovaná v plicích potkanů, psů a myší (se zánětem nebo bez) a v kůře nadledvin psů při klinicky významných expozicích. Zánět byl pozorovaný v plicích psů, kterým byly podávány po dobu 1 roku dávky s NOAEL při AUC expozicích 2,7násobku (u mužů) a 1,7násobku (u žen) klinické expozice při MHRD. Zánět nebyl pozorovaný na konci 2měsíčního období bez léku při expozici 4,2násobku klinické expozice při MRHD; zánět však přetrvával při vyšších dávkách.

Hypertrofie kůry nadledvin byla pozorovaná při 4,1násobku klinické expozice při MRHD u potkanů (jen samice) a při klinicky významných plasmatických koncentracích celkového kariprazinu u myší. U psů byla pozorována reverzibilní hypertrofie/hyperplazie a vakuolizace/vezikulace kůry nadledvin při NOAEL, která je 4,2násobkem klinické expozice při MRHD.

U samic potkanů bylo pozorované snížení fertility a indexu početí při klinicky významných expozicích na základě mg/m² plochy povrchu těla. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu samců při expozicích dosahujících až 4,3 násobku klinické expozice při MRHD.

Podávání kariprazinu potkanům v období organogenezy způsobovalo malformace, nižší přežití mláďat a zpomalení vývoje při expozicích léku nižších než při expozici u člověka při MRHD 6 mg/den. U králíků kariprazin při dávkách až do 5,8násobku klinické expozice při MRHD způsoboval mateřskou toxicitu, ale ne fetální toxicitu.

Podávání kariprazinu březím potkanům po dobu organogeneze, po celou dobu trvání březosti a laktace při klinicky významných expozicích vedlo ke snížení postnatálního přežití, snížení tělesné hmotnosti při narození a snížení tělesné hmotnosti první generace mláďat po odstavení. Dále byla při absenci mateřské toxicity pozorována bledá, studená těla a zpomalení vývoje (nevyvinuté/nedostatečně vyvinuté renální papily a pokles reakce na sluchový podnět u samic). Reprodukční vývoj první generace mláďat nebyl ovlivněn; druhá generace mláďat však měla podobné klinické příznaky a sníženou tělesnou hmotnost.

Kariprazin a jeho metabolity byly v době laktace vylučované do mateřského mléka potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Racemická kyselina jablečná (E 296)
Natrium-stearyl-fumarát

Silikagel (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry vyrobené z PA/Al/PVC fólie (tvarovací fólie) a papír/PET/Al krycí fólie s odlupovací funkcí (těsnicí fólie) jsou zabalené v papírové krabičce.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

Krabičky obsahují 28 nebo 30 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1209/043-050

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód
www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 3 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E 129). Viz příbalová informace pro další údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód
www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 3 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 3 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E 129). Viz příbalová informace pro další údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód
www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1104 Budapest, Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 6 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E 129). Viz příbalová informace pro další údaje.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód
www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 6 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 6 mg tvrdé tobolky
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta dispergovatelná v ústech

28 tablet dispergovatelných v ústech

30 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód

www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1209/043-044 {28×,30×}

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta dispergovatelná v ústech

28 tablet dispergovatelných v ústech

30 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód

www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1209/045-046

{28×,30×}

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta dispergovatelná v ústech

28 tablet dispergovatelných v ústech

30 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód

www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1209/047-048 {28×,30×}

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta dispergovatelná v ústech

28 tablet dispergovatelných v ústech

30 tablet dispergovatelných v ústech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód

www.reagila.com

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1209/049-050

{28×,30×}

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech
kariprazin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

Reagila 3 mg tvrdé tobolky

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

Reagila 6 mg tvrdé tobolky

kariprazin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Reagila a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Reagila užívat
3. Jak se přípravek Reagila užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Reagila uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Reagila a k čemu se používá

Přípravek Reagila obsahuje léčivou látku kariprazin a patří do skupiny léků nazývaných antipsychotika. Používá se k léčbě dospělých pacientů se schizofrenií.

Schizofrenie je onemocnění charakterizované příznaky, jako je slyšení, vidění nebo cítění neexistujících věcí (halucinace), podezřívavost, mylné domněnky, nesouvislá řeč a chování a emocionální oploštělost. Lidé s tímto onemocněním se mohou též cítit depresivně, provinile, úzkostně, napjatě, nebo nejsou schopni začít a vytrvat v plánované činnosti, jsou málomluvní a mají nedostatečnou emocionální odpověď v situaci, která u jiných osob emoce běžně vyvolává.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Reagila užívat

Neužívejte přípravek Reagila

- jestliže jste alergický(á) na kariprazin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte přípravky k léčbě:
 - zánětu jater způsobeného virem hepatitidy C (přípravky obsahující boceprevir a telaprevir)
 - bakteriálních infekcí (přípravky obsahující klarithromycin, telithromycin a nafcilin)
 - tuberkulózy (přípravky obsahující rifampicin)
 - infekce HIV (přípravky obsahující kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, efavirenz a etravirin)
 - plísňových infekcí (přípravky obsahující itraconazol, posakonazol a vorikonazol)
 - Cushingova syndromu - kdy tělo produkuje nadměrné množství kortizolu (přípravky obsahující ketokonazol)
 - deprese (léčba rostlinným přípravkem obsahujícím třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a přípravky obsahujícími nefazodon)
 - epilepsie a křečí (přípravky obsahující karbamazepin, fenobarbital a fenytoin)

- spavosti (přípravky obsahující modafinil)
- vysokého krevního tlaku v plicích (přípravky obsahující bosentan).

Upozornění a opatření

Informujte okamžitě svého lékaře:

- pokud máte myšlenky nebo pocity, že se poškodíte nebo spácháte sebevraždu. Sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování jsou pravděpodobnější na začátku léčby.
- pokud se u Vás objeví kombinace horečky, pocení, rychlejšího dýchání, svalové ztuhlosti a ospalosti nebo spavosti (mohou to být známky neuroleptického maligního syndromu).

Promluvte si se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Reagila nebo během léčby, pokud:

- jste někdy zažil(a) nebo se u Vás začne objevovat neklid a neschopnost sedět v klidu. Tyto příznaky se mohou objevit brzy během léčby přípravkem Reagila. Pokud se to stane, informujte svého lékaře.
- jste někdy zažil(a) nebo se u Vás začnou objevovat neobvyklé, mimovolní pohyby, nejčastěji jazyka anebo obličeje. Pokud se to stane, informujte svého lékaře.
- u Vás dojde k poruše zraku. Lékař vám poradí, abyste navštívil(a) očního lékaře.
- máte nepravidelnou srdeční akci nebo ji měl někdo z Vašich blízkých příbuzných (včetně tzv. prodloužení intervalu QT, které je vidět při monitorování elektrokardiogramem (EKG), a informujte svého lékaře, i pokud užíváte jiné přípravky, protože mohou způsobit nebo zhoršit tuto změnu na EKG.
- máte vysoký nebo nízký krevní tlak,) onemocnění týkající se srdce nebo cév. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní tlak.
- máte závratě při vstávání z důvodu poklesu krevního tlaku, což může způsobit mdloby.
- jste někdy měl(a) krevní sraženiny nebo je měl někdo z Vašich blízkých příbuzných, protože přípravky k léčbě schizofrenie mohou být spojeny s tvorbou krevních sraženin.
- jste někdy měl(a) cévní mozkovou příhodu, zvláště pokud jste starší osoba nebo pokud víte, že máte jiné rizikové faktory pro vznik cévní mozkové příhody. Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli známky cévní mozkové příhody.
- máte demenci (ztráta paměti a jiných duševních schopností), zvláště pokud jste starší osoba.
- máte Parkinsonovu chorobu.
- máte cukrovku (diabetes) nebo rizikové faktory pro vznik cukrovky (např. nadváhu, nebo někdo jiný ve Vaší rodině má cukrovku). Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi, protože přípravek Reagila ji může zvýšit. Známkami vysoké hladiny cukru v krvi jsou nadměrná žízeň, vylučování velkého množství moči, zvýšení chuti k jídlu a pocit slabosti.
- jste někdy měl(a) křeče (záchvaty) nebo epilepsii.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Přípravek Reagila může způsobit významné zvýšení tělesné hmotnosti, které může ovlivnit Vaše zdraví. Lékař Vám bude proto pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určený pro děti a dospívající do 18 let vzhledem k nedostatku údajů u těchto pacientů.

Další léčivé přípravky a přípravek Reagila

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé přípravky není možné užívat společně s přípravkem Reagila (viz část „Neužívejte přípravek Reagila“)

Užívání přípravku Reagila s některými jinými přípravky může vyžadovat úpravu dávky přípravku Reagila nebo jiného přípravku. Patří sem přípravky používané k léčbě:

- onemocnění srdce (např. digoxin, verapamil, diltiazem),
- krevních sraženin (antikoagulantia (léky, které zabraňují srážení krve) např. dabigatran),
- bakteriálních infekcí (např. erythromycin),
- plísňových infekcí (např. flukonazol).

Přípravek Reagila se má užívat s opatrností v kombinaci s jinými léky, které ovlivňují duševní funkce.

Přípravek Reagila s jídlem, pitím a alkoholem

Během užívání přípravku Reagila nepijte grapefruitový šťávu.

Během užívání přípravku Reagila je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

Těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Reagila užívat/používat účinnou antikoncepci. I po ukončení léčby musí používat antikoncepci po dobu dalších 10 týdnů po poslední dávce přípravku Reagila. Je to proto, že lék zůstane přítomný v těle ještě nějakou dobu po užití poslední dávky.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, pokud Vám lékař neřekl, abyste tak činila.

Pokud lékař rozhodl, že tento přípravek máte během těhotenství užívat, bude lékař Vaše dítě po porodu pečlivě sledovat. To proto, že u novorozenců, jejichž matky užívaly tento přípravek v posledních třech měsících těhotenství, se mohou objevit následující příznaky:

- třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, pohybový neklid, dýchací potíže a potíže při kojení.

Jestliže se u Vašeho dítěte objeví kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Kojení

Během užívání přípravku Reagila nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojence. Kontaktujte svého lékaře pro radu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Existuje malé nebo střední riziko, že tento přípravek může ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Během léčby tímto přípravkem se může objevit ospalost, závrať nebo problémy s viděním (viz bod 4). Neříďte dopravní prostředky a nepoužívejte nástroje nebo neobsluhujete stroje, dokud nebudete vědět, že Vás tento přípravek negativně neovlivňuje.

Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E 129).

Červeň Allura AC je barvivo, které může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Reagila užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená počáteční dávka přípravku je 1,5 mg jednou denně užitá ústy. Poté může být dávka lékařem pomalu upravována o 1,5 mg, v závislosti na tom, jak na Vás léčba působí. Maximální dávka nemá přesáhnout 6 mg jednou denně.

Přípravek Reagila užívejte každý den ve stejnou dobu, a to s jídlem nebo bez jídla.

Pokud jste před zahájením podávání přípravku Reagila užíval(a) jiný přípravek k léčbě schizofrenie, Váš lékař rozhodne o postupném nebo okamžitém ukončení léčby předchozím lékem a o úpravě dávky přípravku Reagila. Lékař Vás také bude informovat, jak máte postupovat, když přecházíte z přípravku Reagila na jiný lék.

Pacienti s problémy s ledvinami nebo s játry

Pokud máte závažné problémy s ledvinami nebo játry, nemusí být přípravek Reagila pro Vás vhodný. Kontaktujte svého lékaře.

Starší pacienti (pacientky)

Lékař pečlivě vybere vhodnou dávku, kterou potřebujete.

Přípravek Reagila se nemá používat u starších osob s demencí (ztráta paměti).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Reagila, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Reagila, než Vám doporučil lékař, nebo jestliže například omylem užije lék dítě, kontaktujte ihned lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici a vezměte si balení léku s sebou. Může se u Vás vyskytnout závrať z nízkého tlaku krve nebo můžete mít abnormální srdeční tep, můžete se cítit ospalý(á), unavený(á) nebo mít abnormální pohyby těla, můžete mít problémy se stáním nebo s chůzí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Reagila

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si vzpomenete. Pokud je ale již čas na užití další dávky, vynechejte zapomenutou dávku a pokračujte v užívání léku jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud zapomenete užít dvě nebo více dávek, kontaktujte lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Reagila

Jestliže jste přestal(a) užívat tento přípravek, jeho účinky vymizí. I když se už cítíte lépe, neměňte ani nepřestávejte užívat svoji denní dávku přípravku Reagila, pokud Vám to lékař neřekne, protože by se příznaky nemoci mohly vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte **neprodleně** svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne:

- závažná alergická reakce, která se projevuje jako horečka, otok úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušnost, svědění, kožní vyrážka a někdy i pokles krevního tlaku. (*Vzácný nežádoucí účinek.*)
- kombinace horečky, pocení, svalové ztuhlosti a ospalosti nebo spavosti. Mohou to být známky takzvaného neuroleptického maligního syndromu. (*Nežádoucí účinek s neznámou frekvencí výskytu.*)
- nevysvětlitelné bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost. Mohou to být známky poškození svalů, které může způsobit velmi závažné problémy s ledvinami. (*Vzácný nežádoucí účinek.*)
- příznaky spojené s krevními sraženinami v žilách, zvláště v dolních končetinách (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí končetiny), které mohou cestovat krevními cévami do plic a způsobit bolest na hrudi a obtížné dýchání. (*Nežádoucí účinek s neznámou frekvencí výskytu.*)
- myšlenky nebo pocity, že si ublížíte nebo spácháte sebevraždu, pokus o sebevraždu (*Méně častý nežádoucí účinek.*)

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout více než u 1 osoby z 10)

- pocit neklidu a neschopnost sedět klidně
- Parkinsonismus – zdravotní stav s mnoha různými příznaky, které mohou zahrnovat snížení nebo zpomalení pohybů, pomalé myšlení, cukání při ohýbání kloubů (ztuhlost „ozubeného kola“), nerovnoměrné kroky, malá nebo žádná mimika, svalová ztuhlost, slinění.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- úzkost
- ospalost, problémy se spánkem, neobvyklé sny, noční můry, náměšičnost
- závrat
- mimovolní kroutivé pohyby a zvláštní držení těla
- nadměrné skřípání zubů nebo svírání čelisti, slinění, neustálé mrkání jako reakce na poklepání na čelo (abnormální reflex), problémy s pohybem, porucha pohybu jazyka (takzvané extrapyramidové příznaky)
- rozmazané vidění
- vysoký krevní tlak
- rychlá, nepravidelná srdeční činnost
- snížení nebo zvýšení chuti k jídlu
- pocit na zvracení
- zvracení
- zácpa
- zvýšení tělesné hmotnosti
- únava
- následující nežádoucí účinky lze zaznamenat v laboratorních testech:
 - zvýšení jaterních enzymů
 - zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi
 - abnormální množství tuků (např. cholesterolu a/nebo tuků) v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- deprese
- náhlá a závažná zmatenost
- pocit točení se
- nepříjemné, abnormální vnímání dotyku
- ospalost, nedostatek energie nebo nedostatek zájmu něco dělat
- mimovolní pohyby, nejčastěji v oblasti jazyka a obličeje. Mohou se objevit po krátkodobém nebo dlouhodobém užívání.
- snížená nebo zvýšená sexuální touha, problémy s erekcí
- podráždění oka, vysoký tlak v oku, porucha vidění
- problémy při zaostřování na dálku nebo na blízko
- nízký krevní tlak
- abnormální záznam EKG, abnormální nervové impulsy v srdci
- pomalý, nepravidelný srdeční tep
- škytavka
- pálení žáhy
- žízeň
- bolest při močení
- abnormální frekvence močení a velké množství moči
- svědění
- vyrážka
- cukrovka (diabetes)
- následující nežádoucí účinky lze zaznamenat v laboratorních testech:
 - abnormální hladiny sodíku v krvi
 - zvýšení hladiny glukózy v krvi (krevní cukr), zvýšení žlučového pigmentu (bilirubinu) v krvi
 - anemie (snížený počet červených krvinek)
 - zvýšení určitého druhu bílých krvinek
 - snížení hladiny tyreotropního hormonu (TSH) v krvi

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1000)

- epileptický záchvat
- ztráta paměti, ztráta řeči
- nepříjemný pocit v oku při jasném světle
- zakalení oční čočky vedoucí ke snížení vidění (katarakta, šedý zákal)

- problémy s polykáním
- snížení počtu určitého typu bílých krvinek, což může způsobit, že budete náchylnější k infekcím
- snížení funkce štítné žlázy

Nežádoucí účinky s neznámým výskytem (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- zánět jater (bolest v pravé horní části břicha, zežloutnutí očí a kůže, slabost, horečka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).^{*} Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Reagila uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Reagila obsahuje

- Léčivou látkou je kariprazin.
Reagila 1,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.
Reagila 3 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.
Reagila 4,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.
Reagila 6 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.
- Dalšími složkami jsou:
Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, oxid titaničitý (E 171), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol, hydroxid draselný).

Reagila 3 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, červeň Allura AC (E 129), brilantní modř FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol, hydroxid draselný) (Viz také bod 2 - Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E 129)).

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, červeň Allura AC (E 129), brilantní modř FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), želatina, bílý inkoust (šlak, oxid titaničitý (E 171), propylenglykol, simetikon) (Viz také bod 2 - Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E 129)).

Reagila 6 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, brilantní modř FCF (E.133), červeň Allura AC (E 129), oxid titaničitý (E 171), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol, hydroxid draselný) (Viz také bod 2 - Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E 129)).

Jak přípravek Reagila vypadá a co obsahuje toto balení

- Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky: Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným bílým víčkem a neprůhledným bílým tělem, s potiskem černým inkoustem „GR 1.5“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny bílým až žlutobílým práškem.
- Reagila 3 mg tvrdé tobolky: Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným zeleným víčkem a neprůhledným bílým tělem, s potiskem černým inkoustem „GR 3“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny bílým až žlutobílým práškem.
- Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky: Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 4“ (přibližně 14,3 mm dlouhá) s neprůhledným zeleným víčkem a neprůhledným zeleným tělem s potiskem bílým inkoustem „GR 4.5“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny bílým až žlutobílým práškem.
- Reagila 6 mg tvrdé tobolky: Tvrdá želatinová tobolka „velikosti 3“ (přibližně 15,9 mm dlouhá) s neprůhledným nachovým víčkem a neprůhledným bílým tělem s potiskem černým inkoustem „GR 6“ na těle tobolky. Tobolky jsou naplněny bílým až žlutobílým práškem.

Přípravek Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky a Reagila 3 mg tvrdé tobolky jsou dostupné v balení obsahujícím 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 nebo 98 tvrdých tobolek.

Přípravek Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky a Reagila 6 mg tvrdé tobolky jsou dostupné v balení obsahujícím 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 nebo 98 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Recordati Pharma GMBH
Tel: + 49 731 70470

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Recordati Ireland Limited
Tel: + 353 21 4379400

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Recordati Austria GmbH
Tel: + 43 664 128 4879

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB
Tel: +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Pharmaceuticals Ltd.
Tel: + 44 1491 576336

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici po sejmutí QR kódu umístěného níže a na krabičce za pomoci chytrého telefonu. Stejně informace jsou rovněž dostupné na webové stránce: www.reagila.com

QR kód + www.reagila.com

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro pacienta

Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech

Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech

Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech

kariprazin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Reagila a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Reagila užívat
3. Jak se přípravek Reagila užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Reagila uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Reagila a k čemu se používá

Přípravek Reagila obsahuje léčivou látku kariprazin a patří do skupiny léků nazývaných antipsychotika. Používá se k léčbě dospělých pacientů se schizofrenií.

Schizofrenie je onemocnění charakterizované příznaky, jako je slyšení, vidění nebo cítění neexistujících věcí (halucinace), podezřívavost, mylné domněnky, nesouvislá řeč a chování a emocionální oploštělost. Lidé s tímto onemocněním se mohou též cítit depresivně, provinile, úzkostně, napjatě, nebo nejsou schopni začít a vytrvat v plánované činnosti, jsou málomluvní a mají nedostatečnou emocionální odpověď v situaci, která u jiných osob emoce běžně vyvolává.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Reagila užívat

Neužívejte přípravek Reagila

- jestliže jste alergický(á) na kariprazin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte přípravky k léčbě:
 - zánětu jater způsobeného virem hepatitidy C (přípravky obsahující boceprevir a telaprevir)
 - bakteriálních infekcí (přípravky obsahující klarithromycin, telithromycin a nafcilin)
 - tuberkulózy (přípravky obsahující rifampicin)
 - infekce HIV (přípravky obsahující kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, efavirenz a etravirin)
 - plísňových infekcí (přípravky obsahující itraconazol, posakonazol a vorikonazol)
 - Cushingova syndromu - kdy tělo produkuje nadměrné množství kortizolu (přípravky obsahující ketokonazol)
 - deprese (léčba rostlinným přípravkem obsahujícím třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a přípravky obsahujícími nefazodon)
 - epilepsie a křečí (přípravky obsahující karbamazepin, fenobarbital a fenytoin)

- spavosti (přípravky obsahující modafinil)
- vysokého krevního tlaku v plicích (přípravky obsahující bosentan).

Upozornění a opatření

Informujte okamžitě svého lékaře:

- pokud máte myšlenky nebo pocity, že se poškodíte nebo spácháte sebevraždu. Sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování jsou pravděpodobnější na začátku léčby.
- pokud se u Vás objeví kombinace horečky, pocení, rychlejšího dýchání, svalové ztuhlosti a ospalosti nebo spavosti (mohou to být známky neuroleptického maligního syndromu).

Promluvte si se svým lékařem, než začnete užívat přípravek Reagila nebo během léčby, pokud:

- jste někdy zažil(a) nebo se u Vás začne objevovat neklid a neschopnost sedět v klidu. Tyto příznaky se mohou objevit brzy během léčby přípravkem Reagila. Pokud se to stane, informujte svého lékaře.
- jste někdy zažil(a) nebo se u Vás začnou objevovat neobvyklé, mimovolní pohyby, nejčastěji jazyka anebo obličeje. Pokud se to stane, informujte svého lékaře.
- u Vás dojde k poruše zraku. Lékař vám poradí, abyste navštívil(a) očního lékaře.
- máte nepravidelnou srdeční akci nebo ji měl někdo z Vašich blízkých příbuzných (včetně tzv. prodloužení intervalu QT, které je vidět při monitorování elektrokardiogramem (EKG)), a informujte svého lékaře, i pokud užíváte jiné přípravky, protože mohou způsobit nebo zhoršit tuto změnu na EKG.
- máte vysoký nebo nízký krevní tlak, onemocnění týkající se srdce nebo cév. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní tlak.
- máte závratě při vstávání z důvodu poklesu krevního tlaku, což může způsobit mdloby.
- jste někdy měl(a) krevní sraženiny nebo je měl někdo z Vašich blízkých příbuzných, protože přípravky k léčbě schizofrenie mohou být spojeny s tvorbou krevních sraženin.
- jste někdy měl(a) cévní mozkovou příhodu, zvláště pokud jste starší osoba nebo pokud víte, že máte jiné rizikové faktory pro vznik cévní mozkové příhody. Informujte neprodleně svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli známky cévní mozkové příhody.
- máte demenci (ztráta paměti a jiných duševních schopností), zvláště pokud jste starší osoba.
- máte Parkinsonovu chorobu.
- máte cukrovku (diabetes) nebo rizikové faktory pro vznik cukrovky (např. nadváhu, nebo někdo jiný ve Vaší rodině má cukrovku). Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat hladinu cukru v krvi, protože přípravek Reagila ji může zvýšit. Známky vysoké hladiny cukru v krvi jsou nadměrná žízeň, vylučování velkého množství moči, zvýšení chuti k jídlu a pocit slabosti.
- jste někdy měl(a) křeče (záchvaty) nebo epilepsii.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Přípravek Reagila může způsobit významné zvýšení tělesné hmotnosti, které může ovlivnit Vaše zdraví. Lékař Vám bude proto pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určený pro děti a dospívající do 18 let vzhledem k nedostatku údajů u těchto pacientů.

Další léčivé přípravky a přípravek Reagila

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé přípravky není možné užívat společně s přípravkem Reagila (viz část „Neužívejte přípravek Reagila“)

Užívání přípravku Reagila s některými jinými přípravky může vyžadovat úpravu dávky přípravku Reagila nebo jiného přípravku. Patří sem přípravky používané k léčbě:

- onemocnění srdce (např. digoxin, verapamil, diltiazem),
- krevních sraženin (antikoagulantia (léky, které zabraňují srážení krve) např. dabigatran),
- bakteriálních infekcí (např. erythromycin),
- plísňových infekcí (např. flukonazol).

Přípravek Reagila se má užívat s opatrností v kombinaci s jinými léky, které ovlivňují duševní funkce.

Přípravek Reagila s jídlem, pitím a alkoholem

Během užívání přípravku Reagila nepijte grapefruitovou šťávu.

Během užívání přípravku Reagila je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

Těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět/Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Reagila užívat/používat účinnou antikoncepci. I po ukončení léčby musí používat antikoncepci po dobu dalších 10 týdnů po poslední dávce přípravku Reagila. Je to proto, že lék zůstane přítomný v těle ještě nějakou dobu po užití poslední dávky.

Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, pokud Vám lékař neřekl, abyste tak činila.

Pokud lékař rozhodl, že tento přípravek máte během těhotenství užívat, bude lékař Vaše dítě po porodu pečlivě sledovat. To proto, že u novorozenců, jejichž matky užívaly tento přípravek v posledních třech měsících těhotenství, se mohou objevit následující příznaky:

- třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, ospalost, pohybový neklid, dýchací potíže a potíže při kojení.

Jestliže se u Vašeho dítěte objeví kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Kojení

Během užívání přípravku Reagila nekojte, protože nelze vyloučit riziko pro kojence. Kontaktujte svého lékaře pro radu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Existuje malé nebo střední riziko, že tento přípravek může ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Během léčby tímto přípravkem se může objevit ospalost, závrať nebo problémy s viděním (viz bod 4). Neříd'te dopravní prostředky a nepoužívejte nástroje nebo neobsluhujete stroje, dokud nebudete vědět, že Vás tento přípravek negativně neovlivňuje.

Tablety dispergovatelné v ústech přípravku Reagila obsahují sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě dispergovatelné v ústech, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

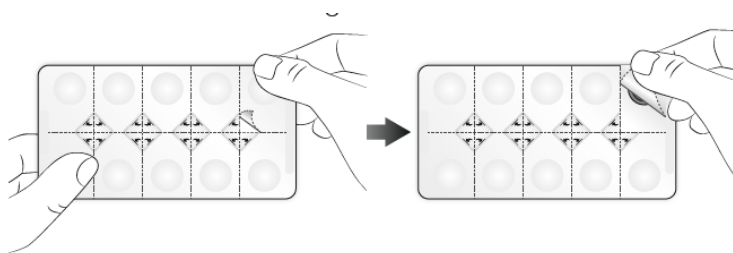
3. Jak se přípravek Reagila užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená počáteční dávka přípravku je 1,5 mg jednou denně užitá ústy. Poté může být dávka lékařem pomalu upravována o 1,5 mg, v závislosti na tom, jak na Vás léčba působí. Maximální dávka nemá přesáhnout 6 mg jednou denně.

Přípravek Reagila užívejte každý den ve stejnou dobu, a to s jídlem nebo bez jídla.

Neotvírejte blistr, dokud nejste připraven(a) k užití. Odtrhněte podél perforované linie jeden dílek blistru a odloupněte fólii z blistru, abyste odkryl(a) tabletu. Neprotlačujte tabletu přes fólii, protože by to mohlo tabletu poškodit.



Ihned po otevření blistru suchýma rukama vyjměte tabletu a položte celou tabletu dispergovatelnou v ústech na jazyk. Ve slinách dochází k rychlému rozpadu tablety. Tabletou nežvýkejte ani celou nepolykejte, počkejte, až se rozpustí v ústech.

Alternativně rozpustíte tabletu ve vodě a výslednou suspenzi vypijte. V tomto případě je třeba obsah sklenice důkladně promíchat, aby nedocházelo k usazování nerozpustěných zbytků.

Pokud jste před zahájením podávání přípravku Reagila užíval(a) jiný přípravek k léčbě schizofrenie, lékař rozhodne o postupném nebo okamžitém ukončení léčby předchozím lékem a o úpravě dávky přípravku Reagila. Lékař Vás také bude informovat, jak máte postupovat, když přecházíte z přípravku Reagila na jiný lék.

Pacienti s problémy s ledvinami nebo s játry

Pokud máte závažné problémy s ledvinami nebo játry, nemusí být přípravek Reagila pro Vás vhodný. Kontaktujte svého lékaře.

Starší pacienti (pacientky)

Lékař pečlivě vybere vhodnou dávku, kterou potřebujete.

Přípravek Reagila se nemá používat u starších osob s demencí (ztráta paměti).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Reagila, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Reagila, než Vám doporučil lékař, nebo jestliže například omylem užije lék dítě, kontaktujte ihned lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici a vezměte si balení léku s sebou. Může se u Vás vyskytnout závrať z nízkého tlaku krve nebo můžete mít abnormální srdeční tep, můžete se cítit ospalý(á), unavený(á) nebo mít abnormální pohyby těla, můžete mít problémy se stáním nebo s chůzí.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Reagila

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku, vezměte si ji co nejdříve, jakmile si vzpomenete. Pokud je ale již čas na užití další dávky, vynechejte zapomenutou dávku a pokračujte v užívání léku jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud zapomenete užít dvě nebo více dávek, kontaktujte lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Reagila

Jestliže jste přestal(a) užívat tento přípravek, jeho účinky vymizí. I když se už cítíte lépe, neměňte ani nepřestávejte užívat svoji denní dávku přípravku Reagila, pokud Vám to lékař neřekne, protože by se příznaky nemoci mohly vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte **neprodleně** svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne:

- závažná alergická reakce, která se projevuje jako horečka, otok úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušnost, svědění, kožní vyrážka a někdy i pokles krevního tlaku. (*Vzácný nežádoucí účinek.*)

- kombinace horečky, pocení, svalové ztuhlosti a ospalosti nebo spavosti. Mohou to být známky takzvaného neuroleptického maligního syndromu. *(Nežádoucí účinek s neznámou frekvencí výskytu.)*
- nevysvětlitelné bolesti svalů, svalové křeče nebo svalová slabost. Mohou to být známky poškození svalů, které může způsobit velmi závažné problémy s ledvinami. *(Vzácný nežádoucí účinek.)*
- příznaky spojené s krevními sraženinami v žilách, zvláště v dolních končetinách (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí končetiny), které mohou cestovat krevními cévami do plic a způsobit bolest na hrudi a obtížné dýchání. *(Nežádoucí účinek s neznámou frekvencí výskytu.)*
- myšlenky nebo pocity, že si ublížíte nebo spácháte sebevraždu, pokus o sebevraždu *(Méně častý nežádoucí účinek.)*

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout více než u 1 osoby z 10)

- pocit neklidu a neschopnost sedět klidně
- Parkinsonismus – zdravotní stav s mnoha různými příznaky, které mohou zahrnovat snížení nebo zpomalení pohybů, pomalé myšlení, cukání při ohýbání kloubů (ztuhlost „ozubeného kola“), nerovnoměrné kroky, malá nebo žádná mimika, svalová ztuhlost, slinění.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- úzkost
- ospalost, problémy se spánkem, neobvyklé sny, noční můry, náměsíčnost
- závrat'
- mimovolní kroutivé pohyby a zvláštní držení těla
- nadměrné skřípání zubů nebo svírání čelisti, slinění, neustálé mrkání jako reakce na poklepání na čelo (abnormální reflex), problémy s pohybem, porucha pohybu jazyka (takzvané extrapyramidové příznaky)
- rozmazané vidění
- vysoký krevní tlak
- rychlá, nepravidelná srdeční činnost
- snížení nebo zvýšení chuti k jídlu
- pocit na zvracení, zvracení, zácpa
- zvýšení tělesné hmotnosti
- únava
- následující nežádoucí účinky lze zaznamenat v laboratorních testech:
 - zvýšení jaterních enzymů
 - zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi
 - abnormální množství tuků (např. cholesterolu a/nebo tuků) v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- deprese
- náhlá a závažná zmatenost
- pocit točení se
- nepříjemné, abnormální vnímání dotyku
- ospalost, nedostatek energie nebo nedostatek zájmu něco dělat
- mimovolní pohyby, nejčastěji v oblasti jazyka a obličeje. Mohou se objevit po krátkodobém nebo dlouhodobém užívání.
- snížená nebo zvýšená sexuální touha, problémy s erekcí
- podráždění oka, vysoký tlak v oku, porucha vidění
- problémy při zaostřování na dálku nebo na blízko
- nízký krevní tlak
- abnormální záznam EKG, abnormální nervové impulsy v srdci
- pomalý, nepravidelný srdeční tep
- škytavka

- pálení žáhy
- žízeň
- bolest při močení
- abnormální frekvence močení a velké množství moči
- svědění, vyrážka
- cukrovka (diabetes)
- následující nežádoucí účinky lze zaznamenat v laboratorních testech:
 - abnormální hladiny sodíku v krvi
 - zvýšení hladiny glukózy v krvi (krevní cukr), zvýšení žlučového pigmentu (bilirubinu) v krvi
 - anemie (snížený počet červených krvinek)
 - zvýšení určitého druhu bílých krvinek
 - snížení hladiny tyreotropního hormonu (TSH) v krvi

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1000)

- epileptický záchvat
- ztráta paměti, ztráta řeči
- nepříjemný pocit v oku při jasném světle
- zakalení oční čočky vedoucí ke snížení vidění (katarakta, šedý zákal)
- problémy s polykáním
- snížení počtu určitého typu bílých krvinek, což může způsobit, že budete náchylnější k infekcím
- snížení funkce štítné žlázy

Nežádoucí účinky s neznámým výskytem (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- zánět jater (bolest v pravé horní části břicha, zežloutnutí očí a kůže, slabost, horečka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).^{*} Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Reagila uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tablety v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Reagila obsahuje

- Léčivou látkou je kariprazin.
Reagila 1,5 mg: Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 1,5 mg kariprazinu.

Reagila 3 mg: Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 3 mg kariprazinu.

Reagila 4,5 mg: Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 4,5 mg kariprazinu.

Reagila 6 mg: Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje kariprazin-hydrochlorid odpovídající 6 mg kariprazinu.

- Dalšími složkami jsou:
mannitol (E 421), kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), racemická kyselina jablečná (E 296), natrium-stearyl-fumarát, silikagel (E 551) (Viz také bod 2 – Tablety dispergovatelné v ústech obsahují sodík).

Jak přípravek Reagila vypadá a co obsahuje toto balení

- Reagila 1,5 mg tablety dispergovatelné v ústech: Bílá až téměř bílá trojúhelníková bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 8 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm. Na jedné straně vyraženo "C2", druhá strana bez označení.
- Reagila 3 mg tablety dispergovatelné v ústech: Bílá až téměř bílá kulatá bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 7 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm. Na jedné straně vyraženo "C3", druhá strana bez označení.
- Reagila 4,5 mg tablety dispergovatelné v ústech: Bílá až téměř bílá čtvercová bikonvexní tableta. Průměr tablety je přibližně 7 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm. Na jedné straně vyraženo "C4", druhá strana bez označení.
- Reagila 6 mg tablety dispergovatelné v ústech: Bílá až téměř bílá oválná bikonvexní tableta. Šířka tablety je 5 mm, délka 8,5 mm a tloušťka přibližně 3-4 mm. Na jedné straně vyraženo "C1", druhá strana bez označení.

Přípravky Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tablety dispergovatelné v ústech jsou dostupné v balení obsahujícím 28 nebo 30 tablet dispergovatelných v ústech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien/Danmark/Deutschland
/Ελλάδα/España/France/Ireland/Ísland/Italia/
Κύπρος/Luxembourg/Luxemburg/
Magyarország/Malta/Nederland/Norge/
Österreich/Portugal/Suomi/Finland/Sverige/
United Kingdom (Northern Ireland)

Richter Gedeon Nyrt.
Tél/Tel/Tlf/Τηλ/Σίμι/Puh: +36 1 505 7032

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

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

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

Česká republika

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

România

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

Eesti

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Latvija

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67845338

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici po sejmutí QR kódu umístěného níže a na krabičce za pomoci chytrého telefonu. Stejně informace jsou rovněž dostupné na webové stránce: www.reagila.com

QR kód + www.reagila.com

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>