

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila, 1,5 mg, kapsułki twarde  
Reagila, 3 mg, kapsułki twarde  
Reagila, 4,5 mg, kapsułki twarde  
Reagila, 6 mg, kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Reagila 1,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 1,5 mg kariprazyny

### Reagila 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 3 mg kariprazyny

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0003 mg czerwieni Allura AC (E 129)

### Reagila 4,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 4,5 mg kariprazyny

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0008 mg czerwieni Allura AC (E 129)

### Reagila 6 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 6 mg kariprazyny

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0096 mg czerwieni Allura AC (E 129)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

### Reagila 1,5 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z białym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 1.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

### Reagila 3 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 3”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

### Reagila 4,5 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem z białym nadrukiem „GR 4.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

### Reagila 6 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 3 (około 15,9 mm długości), z fioletowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 6”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 5.2).

#### *Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę*

Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.

#### *Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny*

Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia (patrz punkt 5.2).

#### *Pominięcie przyjęcia dawki*

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  mL/min i  $< 89$  mL/min). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

(CrCl <30 mL/min). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (5-9 punktów w skali Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-15 punktów w skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat) nie są wystarczające, aby ocenić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi młodszych pacjentów (patrz punkt 5.2). Wybór dawki u pacjentów w wieku podeszłym powinien być bardziej ostrożny.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kariprazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Reagila przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.

U pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem kapsułek twardych lub preferują tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można zamiast produktu leczniczego Reagila w postaci kapsułek twardych stosować produkt leczniczy Reagila w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Myśli i zachowania samobójcze

Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychiatrycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

#### Akatzja, niepokój

Akatzja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych. Akatzja to zaburzenie ruchowe, które charakteryzuje się uczuciem wewnętrznego niepokoju i nieodpartą potrzebą bycia w ciągłym ruchu, jak również czynnościami takimi jak kołysanie się podczas stania lub siedzenia, unoszenie stóp przypominające chodzenie w miejscu oraz naprzemienne krzyżowanie nóg w czasie siedzenia. Ponieważ kariprazyna powoduje akatzję i niepokój, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje akatzja lub którzy mają ku niej skłonności. Akatzja rozwija się we wczesnym etapie leczenia, dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki; leczenie

polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub produktu leczniczego stosowanego w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi pacjenta i tolerancji leczenia (patrz punkt 4.8).

### Dyskinezy późne

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy, które mogą rozwinąć się u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u pacjenta stosującego kariprazynę pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.

### Choroba Parkinsona

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzać przebieg choroby podstawowej oraz powodować pogorszenie objawów choroby Parkinsona. Dlatego lekarz prowadzący przepisując kariprazynę pacjentom z chorobą Parkinsona musi ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

### Objawy okulistyczne/zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny zaobserwowano przypadki zmętnienia soczewek/zaćmy u psów (patrz punkty 4.8 i 5.3). W badaniach z udziałem ludzi nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Niemniej jednak pacjentom, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii.

### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, który zgłaszano w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.

### Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując kariprazynę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub u pacjentów ze stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

### Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kariprazyny u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem. Nie zaleca się stosowania kariprazyny w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone całkowite ryzyko zgonu.

### Ryzyko udaru naczyniowego mózgu (ang. cerebrovascular accident, CVA)

Podczas randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia CVA związanego ze stosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka udaru.

## Zaburzenia sercowo-naczyniowe

### *Zmiany wartości ciśnienia tętniczego*

Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

### *Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)*

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny w porównaniu do placebo podczas badania klinicznego zaprojektowanego do oceny potencjalnego wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT po podaniu kariprazyny, które nie były ciężkie (patrz punkt 4.8). Dlatego u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, kariprazynę należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

Zgłaszano przypadki ŻChZZ po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia kariprazyną i w czasie jego trwania, a także zastosować środki zapobiegawcze.

## Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny (patrz punkt 5.1).

## Zmiana masy ciała

Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjentów (patrz punkt 4.8).

## Jednoczesne leczenie umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne podawanie kariprazyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji i w razie potrzeby (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia (patrz punkt 4.5).

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Reagila kapsułki twarde o mocy 3 mg, 4,5 mg i 6 mg zawierają barwnik czerwien Allura AC (E 129), który może powodować reakcje alergiczne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Możliwe działanie innych produktów leczniczych na kariprazynę

Metabolizm kariprazyny oraz jej głównych czynnych metabolitów, demetylokariprazyny (ang. desmethyl cariprazine, DCAR) oraz didemetylokariprazyny (ang. didesmethyl cariprazine, DDCAR) zachodzi głównie przy udziale CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2D6.

#### *Inhibitory CYP3A4*

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, powodował dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji w osoczu na kariprazynę (narażenie łączne na kariprazynę i jej czynne metabolity) podczas krótkotrwałego jednoczesnego podawania (4 dni), co dotyczyło zarówno substancji niezwiązanych, jak i niezwiązanych + związanych.

Ze względu na długie okresy półtrwania czynnych metabolitów kariprazyny, można spodziewać się dalszego zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania przez dłuższy czas. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, klarytromycyną, kobicystatem, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, pozakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, worykonazolem) (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodowała średnio 1,4-krotny (zakres 1,03-2,32-krotny) wzrost ekspozycji na całkowitą kariprazynę w osoczu po 3 tygodniach jednoczesnego podawania. Dlatego w okresie jednoczesnego stosowania kariprazyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem, diltiazemem, werapamilem) zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji oraz, w razie potrzeby, (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia. Ze względu na długi okres półtrwania kariprazyny i jej aktywnych metabolitów, rozpoczęcie lub przerwanie leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP 3A4 lub zmiana dawki będą w pełni odzwierciedlone w stężeniu leku w osoczu dopiero po kilku tygodniach. Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie przez kilka tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania leku wchodzącego w interakcje, lub po każdej zmianie dawki kariprazyny.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

#### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może powodować znaczące zmniejszenie całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca lekarskiego (*Hypericum perforatum*), bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną) (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory CYP2D6*

Szlak metaboliczny obejmujący CYP2D6 odgrywa nieznaczną rolę w metabolizmie kariprazyny, ponieważ główny szlak wykorzystuje CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Dlatego nie jest prawdopodobne, aby inhibitory CYP2D6 wywierały istotny klinicznie wpływ na metabolizm kariprazyny.

### Możliwe działanie kariprazyny na inne produkty lecznicze

#### *Substraty P-glikoproteiny (P-gp)*

W warunkach *in vitro* kariprazyna jest inhibitorem P-gp w swym teoretycznie maksymalnym stężeniu występującym w jelitach. Konsekwencje kliniczne takiego działania nie są w pełni wyjaśnione. Jednakże stosowanie substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak dabigatran i digoksyna, może wymagać specjalnego monitorowania i dostosowania dawki.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

W badaniu interakcji lekowych, 28-dniowe leczenie kariprazyną w dawce 6 mg na dobę nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

### Interakcje farmakodynamiczne

Z uwagi na działanie kariprazyny na ośrodkowy układ nerwowy, produkt leczniczy Reagila należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać unikanie ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Reagila. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas stosowania produktu leczniczego Reagila i co najmniej przez 10 tygodni po zakończeniu leczenia.

##### Ciąża

Nie istnieją lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kariprazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozród, w tym wady rozwojowe u szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reagila w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. Po odstawieniu kariprazyny środki antykoncepcyjne należy stosować przez okres wynoszący co najmniej 10 tygodni z powodu powolnej eliminacji substancji czynnych z ustroju.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na kariprazynę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia leku, o różnej ciężkości i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem. Powyższe powikłania różniły się stopniem ciężkości; niekiedy objawy ustępowały samoistnie, podczas gdy w innych przypadkach noworodki wymagały wsparcia na oddziale intensywnej opieki medycznej i przedłużonej hospitalizacji. W związku z tym należy uważnie monitorować noworodki.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kariprazyna lub jej czynne metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Kariprazyna i jej metabolity są wydzielane do mleka szczurów w czasie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć występowania ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania kariprazyny.

##### Płodność

Nie oceniano wpływu kariprazyny na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach obserwowano niższe wskaźniki płodności i zapłodnienia u samic (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kariprazyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed obsługiwaniem niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów, do czasu całkowitego upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Reagila nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions, ADRs) związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5 – 6 mg były: akatyzja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

#### Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią w Tabeli 1.

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania, z najczęściej występującymi na początku, zgodnie z następującymi kategoriami częstości:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane występujące u pacjentów ze schizofrenią**

| <b>Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA</b> | <b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>      | <b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>                         | <b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                        | <b>Rzadko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>Częstość nieznana</b> |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>     |                                                    |                                                                                           | Niedokrwistość<br>Eozynofilia                                                                                      | Neutropenia                                                           |                          |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>     |                                                    |                                                                                           |                                                                                                                    | Nadwrażliwość                                                         |                          |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>           |                                                    |                                                                                           | Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi                                                                         | Niedoczynność tarczycy                                                |                          |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>    |                                                    | Dyslipidemia<br>Zwiększenie masy ciała<br>Zmniejszenie łaknienia<br>Zwiększenie łaknienia | Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi<br>Cukrzyca<br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi                            |                                                                       |                          |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                  |                                                    | Zaburzenia snu <sup>1</sup><br>Lęk                                                        | Zachowania samobójcze<br>Majaczenie<br>Depresja<br>Zmniejszenie libido<br>Zwiększenie libido<br>Zaburzenia wzdrodu |                                                                       |                          |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            | Akatyzja <sup>2</sup><br>Parkinsonizm <sup>3</sup> | Sedacja<br>Zawroty głowy                                                                  | Dyskineza późna<br>Dyskineza <sup>6</sup>                                                                          | Drgawki<br>Amnezja<br>Afazja                                          | Złośliwy zespół          |

| <b>Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA</b>                         | <b>Bardzo często (≥1/10)</b> | <b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>                                                  | <b>Niezbyt często (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>                                                                                                 | <b>Rzadko (≥1/10000 do &lt;1/1000)</b> | <b>Częstość nieznana</b>    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                       |                              | Dystonia <sup>4</sup><br>Inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu <sup>5</sup> | Zaburzenia czucia<br>Letarg                                                                                                                  |                                        | neuroleptyczny              |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                              | Niewyraźne widzenie                                                                 | Zwiększone ciśnienie śródgałkowe<br>Zaburzenia akomodacji<br>Zmniejszona ostrość widzenia<br>Podrażnienie oka                                | Zaćma<br>Fotofobia                     |                             |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                              |                                                                                     | Zawroty głowy<br>pochodzenia błędnikowego                                                                                                    |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                              | Tachyarytmia                                                                        | Zaburzenia przewodzenia w sercu<br>Bradyarytmia<br>Wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG<br>Nieprawidłowe wartości załamka T na odczycie EKG |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                              | Nadciśnienie tętnicze                                                               | Niedociśnienie tętnicze                                                                                                                      |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                              |                                                                                     | Czkawka                                                                                                                                      |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                              | Wymioty<br>Nudności<br>Zaparcia                                                     | Choroba refluksowa przełyku                                                                                                                  | Dysfagia                               |                             |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                          | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi                                                                                                      |                                        | Toksyczne zapalenie wątroby |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                              |                                                                                     | Świąd<br>Wysypka                                                                                                                             |                                        |                             |

| Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA            | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10)                             | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10000 do <1/1000) | Częstość nieznana                                |
|---------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                       | Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi |                                    | Rabdomioliza                 |                                                  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                       |                                                      | Dyzuria<br>Częste oddawanie moczu  |                              |                                                  |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                |                       |                                                      |                                    |                              | Noworodkowy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |                       | Zmęczenie                                            | Pragnienie                         |                              |                                                  |

<sup>1</sup> Zaburzenia snu: bezsenność, nietypowe sny/koszmary senne, zaburzenia dobowego rytmu snu, zaburzenia snu, nadmierna senność, bezsenność początkowa, bezsenność zasadnicza, koszmary senne, zaburzenia snu, somnambulizm, bezsenność terminalna.

<sup>2</sup> Akatyzja: akatyzja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój.

<sup>3</sup> Parkinsonizm: akineza, bradykineza, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm

<sup>4</sup> Dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczękocisk

<sup>5</sup> Inne choroby pozapiramidowe oraz zaburzenia ruchu: zaburzenia równowagi, bruksizm, ślinotok, dyzartria, zaburzenia chodu, nieprawidłowy odruch gładzienny, hiporefleksja, zaburzenia ruchowe, zespół niespokojnych nóg, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia ruchów języka

<sup>6</sup> Dyskineza: choreoatetoz, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zmętnienie soczewek/Zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy (patrz punkt 5.3). Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się zaćma, a pacjenci z zaćmą byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania kariprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przypadki zaćmy, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13/3192; 0,4%). U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazyna: 22/2048; 1,1%).

### Objawy pozapiramidowe

W badaniach krótkotrwałych częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 27%; 11,5%; 30,7% i 15,1% u pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Występowanie akatyzji zgłaszano u 13,6%; 5,1%; 9,3% i 9,9% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem oraz aripiprazolem. Parkinsonizm występował u 13,6%; 5,7%; 22,1% i 5,3% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Dystonię obserwowano u 1,8%; 0,2%; 3,6% i 0,7% pacjentów stosujących odpowiednio: kariprazynę, placebo, rysperydon i aripiprazol.

W kontrolowanej placebo części długoterminowego badania oceniającego utrzymywanie się działania terapeutycznego, objawy pozapiramidowe występowały u 13,7% pacjentów z grupy stosującej kariprazynę w porównaniu do 3,0% u pacjentów stosujących placebo. Występowanie akatyzi zgłaszano u 3,9% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 2,0% u pacjentów w grupie stosującej placebo. Parkinsonizm występował u 7,8% i 1,0% pacjentów stosujących, odpowiednio, kariprazynę i placebo.

W badaniu oceniającym objawy negatywne, objawy pozapiramidowe zgłaszano u 14,3% pacjentów w grupie przyjmującej kariprazynę i 11,7% pacjentów leczonych rysperydonem. Akatyzię zgłaszano u 10,0% pacjentów stosujących kariprazynę oraz u 5,2% pacjentów w grupie stosującej rysperydon. Parkinsonizm występował u 5,2% i 7,4% pacjentów leczonych, odpowiednio, kariprazyną i rysperydonem. Większość przypadków objawów pozapiramidowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz odpowiadała na leczenie najczęściej stosowanymi w tej chorobie produktami leczniczymi. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi była niska.

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki ŻChZZ, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich – częstość nieznana.

#### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi często obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginianowa [AspAT]). W badaniach klinicznych kariprazyny częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT wynosiła 2,2% u pacjentów leczonych kariprazyną, 1,6% u pacjentów leczonych rysperydonem i 0,4% u pacjentów stosujących placebo. U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby.

#### *Zmiany masy ciała*

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,9 kg dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% pacjentów wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o  $\geq 7\%$ ), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po uprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne średnia zmiana masy ciała wynosiła -0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% pacjentów w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u pacjentów z grupy stosującej rysperydon.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

W badaniu klinicznym zaprojektowanym w celu oceny wydłużenia odstępu QT nie wykryto wydłużenia odstępu QT, w porównaniu do placebo, związanego ze stosowaniem kariprazyny (patrz punkt 5.1). W innych badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny, które nie były ciężkie. Podczas długotrwałego, otwartego okresu leczenia u 3 pacjentów (0,4%) występowało wydłużenie QTcB  $> 500$  ms, u jednego z nich występowało wydłużenie QTcF  $> 500$  ms. Wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 7 pacjentów (1%) dla QTcB i u 2 pacjentów (0,3%) dla QTcF. Podczas fazy otwartej badania oceniającego utrzymywanie się efektu terapeutycznego, wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 12 pacjentów (1,6%) dla QTcB i u 4 pacjentów (0,5%) dla QTcF. Podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych dla QTcB obserwowano u 3 pacjentów leczonych kariprazyną (3,1%) i u 2 pacjentów stosujących placebo (2%).

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).\*

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

U jednego pacjenta zgłoszono przypadkowe ostre przedawkowanie (48 mg/dobę). U pacjenta wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne i sedacja. Objawy ustąpiły całkowicie tego samego dnia.

#### Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie w razie przedawkowania powinno skupiać się na leczeniu podtrzymującym, w tym na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, zapewnieniu utlenowania i wentylacji, a także na leczeniu objawów. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym monitorowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać produkty lecznicze przeciwocholinergiczne. Za względu na silne wiązanie kariprazyny z białkami osocza, nie wydaje się, by hemodializa była skuteczna w przypadku przedawkowania. Ścisłą obserwację i monitorowanie parametrów życiowych należy prowadzić aż do czasu ustąpienia objawów.

Brak swoistej odtrutki dla kariprazyny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX15

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Jednakże działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z połączenia częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub> (wartość K<sub>i</sub> 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoninowe 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> oraz receptory histaminowe H<sub>1</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub> oraz adrenergicznych α<sub>1</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych (IC<sub>50</sub> >1000 nM). Dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami w warunkach *in vitro* oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badania niekliniczne *in vivo* wykazały podobne wysycenie kariprazyną receptorów D<sub>3</sub> jak i D<sub>2</sub> po zastosowaniu dawek skutecznych farmakologicznie. U pacjentów ze schizofrenią po zastosowaniu kariprazyny (w zakresie dawek terapeutycznych przez 15 dni) występowało zależne od dawki

wiązanie się z receptorami dopaminowymi D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu (przy preferencyjnym wiązaniu w obszarach z większą ekspresją D<sub>3</sub>).

Wpływ kariprazyny na odstęp QT oceniano u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym. Zapis badania elektrokardiograficznego przy użyciu monitora holterowskiego uzyskano od 129 pacjentów z okresu dwunastu godzin w stanie wyjściowym oraz stacjonarnym. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu dawek ponadterapeutycznych (9 mg/dobę lub 18 mg/dobę). U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie wystąpiło zwiększenie QTc o  $\geq 60$  ms w porównaniu z wartością wyjściową, ani też u żadnego z pacjentów nie zanotowano wartości QTc  $> 500$  ms w czasie badania.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Skuteczność podczas krótkotrwałego stosowania*

Skuteczność kariprazyny w leczeniu ostrej schizofrenii badano podczas trzech wieloośrodkowych, wielonarodowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i trwających 6 tygodni, w których uczestniczyło 1754 pacjentów w wieku od 18 do 60 lat. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrom Scale, PANSS) od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu, natomiast drugorzędownym punktem końcowym była zmiana wyników od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczących ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) we wszystkich badaniach ostrej schizofrenii. W wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg oraz 4,0 mg rysperydonu w celu określenia czułości metody, dla każdej dawki kariprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W innym wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek kariprazyny wynoszących 3,0 mg i 6,0 mg oraz 10 mg aripiprazolu w celu określenia czułości metody, dla obu dawek kariprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego stwierdzono statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W trzecim wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych/dostosowanych dawek kariprazyny wynoszących 3,0-6,0 mg i 6,0-9,0 mg, w obu grupach dawkowania kariprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Wyniki w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego podsumowano w Tabeli 2 poniżej. Wyniki dla drugorzędownego punktu końcowego (CGI) oraz dodatkowych punktów końcowych wspierały wyniki uzyskane dla pierwszorzędownego punktu końcowego.

**Tabela 2. Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od stanu wyjściowego do 6. tygodnia w badaniach nad ostrymi nasileniami schizofrenii – populacja ITT**

|                                      | Wartość wyjściowa<br>średnia LS $\pm$ SD | Zmiana średnia LS (SE) | Różnica względem placebo (95% CI) | Wartość p          |
|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| <b>Sumaryczny wynik PANSS (MMRM)</b> |                                          |                        |                                   |                    |
| <b>RGH-MD-16 (n=711)</b>             |                                          |                        |                                   |                    |
| Placebo                              | 97,3 $\pm$ 9,22                          | -13,29 (1,82)          | —                                 | —                  |
| Kariprazyna 1,5 mg/dobę              | 97,1 $\pm$ 9,13                          | -21,27 (1,77)          | -7,97 (-12,94, -3,01)             | <b>0,0017</b>      |
| Kariprazyna 3 mg/dobę                | 97,2 $\pm$ 8,66                          | -21,45 (1,74)          | -8,16 (-13,09, -3,22)             | <b>0,0013</b>      |
| Kariprazyna 4,5 mg/dobę              | 96,7 $\pm$ 9,01                          | -23,77 (1,74)          | -10,48 (-15,41, -5,55)            | <b>&lt;0,0001</b>  |
| Rysperydon 4 mg/dobę                 | 98,1 $\pm$ 9,50                          | -29,27 (1,74)          | -15,98 (-20,91, -11,04)           | <b>&lt;0,0001*</b> |
| <b>RGH-MD-04 (n=604)</b>             |                                          |                        |                                   |                    |
| Placebo                              | 96,5 $\pm$ 9,1                           | -14,3 (1,5)            | —                                 | —                  |
| Kariprazyna 3 mg/dobę                | 96,1 $\pm$ 8,7                           | -20,2 (1,5)            | -6,0 (-10,1, -1,9)                | <b>0,0044</b>      |

|                            |            |              |                    |                   |
|----------------------------|------------|--------------|--------------------|-------------------|
| Kariprazyna 6 mg/dobę      | 95,7 ± 9,4 | -23,0 (1,5)  | -8,8 (-12,9, -4,7) | <b>&lt;0,0001</b> |
| Arypiprazol 10 mg/dobę     | 95,6 ± 9,0 | - 21,2 (1,4) | -7,0 (-11,0, -2,9) | 0,0008*           |
| <b>RGH-MD-05 (n=439)</b>   |            |              |                    |                   |
| Placebo                    | 96,6 ± 9,3 | -16,0 (1,6)  | —                  | —                 |
| Kariprazyna 3 do 6 mg/dobę | 96,3 ± 9,3 | -22,8 (1,6)  | -6,8 (-11,3, -2,4) | <b>0,0029</b>     |
| Kariprazyna 6 do 9 mg/dobę | 96,3 ± 9,0 | -25,9 (1,7)  | -9,9 (-14,5, -5,3) | <b>&lt;0,0001</b> |

CI = przedział ufności; ITT = (populacja) zgodna z zamiarem leczenia; średnia LS = średnia metody najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala objawów Pozytywnych i Negatywnych.

\* w porównaniu do placebo.

#### *Skuteczność podczas długotrwałego stosowania*

Skuteczność kariprazyny w utrzymywaniu działania przeciwpsychotycznego badano w długoterminowym badaniu metodą randomizacji i odstawienia. Ogółem 751 pacjentów z ciężkimi objawami schizofrenii otrzymywało przez 20 tygodni kariprazynę w dawce 3-9 mg/dobę, wśród nich 337 pacjentów otrzymywało kariprazynę w zakresie dawek wynoszącym 3 lub 6 mg/dobę. Pacjentów, u których doszło do stabilizacji, przydzielono losowo do grup leczonych stałymi dawkami kariprazyny wynoszącymi 3 lub 6 mg (n=51) lub placebo (n=51) metodą podwójnie ślepej próby przez maksymalny okres wynoszący 72 tygodnie. Pierwszorzędowym parametrem tego badania był czas do ponownego nawrotu choroby. Do czasu zakończenia badania nawrót objawów schizofrenii wystąpił u 49% pacjentów przyjmujących placebo wobec 21,6% pacjentów leczonych kariprazyną. Czas do nawrotu choroby (92 vs 326 dni – na podstawie 25. percetyla) był zatem znacząco dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie stosującej placebo (p=0,009).

#### *Skuteczność w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi*

Skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi badano podczas trwającego 26 tygodni wieloośrodkowego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą. Porównywano kariprazynę (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4,5 mg) z rysperydonem (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4 mg) u pacjentów z utrzymującymi się, przeważającymi objawami negatywnymi schizofrenii (n=461). 86% pacjentów było w wieku poniżej 55 lat, z czego 54% stanowili mężczyźni.

Utrzymujące się przeważające objawy negatywne definiowano jako objawy występujące przez co najmniej 6 miesięcy, z dużym natężeniem objawów negatywnych i małym natężeniem objawów pozytywnych [(wynik w skali PANSS dla objawów negatywnych  $\geq 24$ , wynik  $\geq 4$  dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS (N1: płytki afekt, N4: awolicja, N6: zubożenie mowy) oraz wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych  $\leq 19$ ]. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do silnego, oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem (EPS).

Zarówno pacjenci leczeni kariprazyną, jak i pacjenci leczeni rysperydonem wykazali statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do pierwszorzędowego parametru skuteczności, wyniku w skali PANSS dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Jednakże zaobserwowano statystycznie istotną różnicę (p=0,002) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu począwszy od 14. tygodnia badania (Tabela 3). Zarówno grupa stosująca kariprazynę, jak i grupa otrzymująca rysperydon wykazały statystycznie znamienne poprawę (p < 0,001) dotyczącą zmiany wartości drugorzędowego parametru skuteczności, całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance, PSP). Jednak znacząca statystycznie różnica (p < 0,001) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu występowała począwszy od 10. tygodnia badania (Tabela 3).

Różnice w wynikach w skali CGI dla ciężkości (p=0,005) i poprawy (p < 0,001), jak również w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej w skali PANSS-FSNS (poprawa  $\geq 30\%$  w 26. tygodniu według PANSS-FSNS; P=0,003) potwierdzały wyniki uzyskane dla pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów skuteczności.

**Tabela 3. Podsumowanie wyników badania RGH-188-005**

| Parametr skuteczności                                                                    | Kariprazyna<br>średnia LS | Rysperydon<br>średnia LS | Szacowana<br>różnica w<br>leczeniu | 95% CI     | Wartość p |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------|-----------|
| PANSS-FSNS<br>wartość wyjściowa                                                          | 27,8                      | 27,5                     | -                                  | -          | -         |
| PANSS-FSNS w 26.<br>tygodniu                                                             | 18,5                      | 19,6                     | -                                  | -          | -         |
| PANSS-FSNS zmiana<br>od wartości<br>wyjściowej do<br>wartości w 26.<br>tygodniu          | -8,9                      | -7,4                     | -1,5                               | -2,4; -0,5 | 0,002     |
| Wartość wyjściowa<br>PSP wynik całkowity                                                 | 48,8                      | 48,2                     | -                                  | -          | -         |
| PSP wynik całkowity<br>w 26. tygodniu                                                    | 64,0                      | 59,7                     | -                                  | -          | -         |
| PSP wynik całkowity<br>zmiana od wartości<br>wyjściowej do<br>wartości w 26.<br>tygodniu | 14,3                      | 9,7                      | 4,6                                | 2,7; 6,6   | <0,001    |

CI = przedział ufności; LS = metoda najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych; PSP - Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kariprazyny w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Kariprazyna ma dwa metabolity czynne farmakologicznie o aktywności podobnej do związku macierzystego, demetylokariprazynę (DCAR) oraz didemetylokariprazynę (DDCAR). Całkowita ekspozycja na kariprazynę (suma: kariprazyna + DCAR i DDCAR) po około 1 tygodniu stosowania jeden raz na dobę dochodzi do 50% ekspozycji w warunkach stanu stacjonarnego, natomiast w ciągu 3 tygodni osiąga 90% ekspozycji ze stanu stacjonarnego. W stanie stacjonarnym ekspozycja na DDCAR jest około dwukrotnie do trzykrotnie większa niż na kariprazynę, natomiast ekspozycja na DCAR wynosi około 30% ekspozycji na kariprazynę.

### Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna kariprazyny nie jest znana. Po podaniu doustnym kariprazyna jest dobrze wchłaniana. Po podaniu wielokrotnym maksymalne stężenie kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów w osoczu występuje na ogół po około 3-8 godzinach. Podanie pojedynczej dawki 1,5 mg kariprazyny razem z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (900 do 1000 kcal) nie powodowało istotnych zmian wartości  $C_{max}$  i AUC kariprazyny (zwiększenie  $AUC_{0-\infty}$  o 12%, zmniejszenie  $C_{max}$  o <5% po posiłku w porównaniu z podaniem na czczo). Wpływ pokarmu na ekspozycję na metabolity (DCAR i DDCAR) był również minimalny.

Kariprazynę można podawać z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji (V/f), na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wynosiła 916 l dla kariprazyny, 475 l dla DCAR oraz 1568 l dla DDCAR, co wskazuje na szeroką dystrybucję kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów. Kariprazyna i jej główne czynne metabolity w znacznym stopniu (96 - 97% dla CAR, 94 - 97% dla DCAR i 92 - 97% dla DDCAR) wiążą się z białkami osocza.

### Metabolizm

Metabolizm kariprazyny obejmuje demetylację (DCAR i DDCAR), hydroksylację (hydroksykariprazyna, HCAR) oraz połączenie demetylacji i hydroksylacji (hydroksydemetylokariprazyna, HDCAR oraz hydroksydidemetylokariprazyna, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR i HDDCAR są następnie metabolizowane do odpowiednich pochodnych siarczanowych i glukuronidowych. Dodatkowy metabolit, kwas dedichlorofenylopiperyzynowy kariprazyny (DDCPPCAR), powstaje na drodze dealkilacji, a następnie oksydacji kariprazyny. Kariprazyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DCAR i HCAR. DCAR jest następnie metabolizowany przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DDCAR i HDCAR. DDCAR jest dalej metabolizowany do HDDCAR przez CYP3A4.

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie są substratami dla P-glikoproteiny (P-gp), polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ani białka oporności raka piersi (BCRP). Wskazuje to na małe prawdopodobieństwo interakcji kariprazyny z inhibitorami P-gp, OATP1B1, OATP1B3, i BCRP.

### Eliminacja

Wydalanie kariprazyny i jej czynnych metabolitów zachodzi głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Po podaniu kariprazyny w dawce 12,5 mg/dobę pacjentom ze schizofrenią, 20,8% dawki zostało wydalone z moczem, jako kariprazyna i jej metabolity.

Kariprazyna w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem w ilości 1,2% podanej dawki oraz z kałem w ilości 3,7% podanej dawki.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji (1 do 3 dni dla kariprazyny i DCAR oraz 13 do 19 dni dla DDCAR) nie pozwala określić czasu uzyskania stanu stacjonarnego lub zmniejszenia się stężenia w osoczu po odstawieniu leczenia. W postępowaniu z pacjentami leczonymi kariprazyną bardziej istotnym parametrem niż okres półtrwania w fazie eliminacji jest efektywny okres półtrwania. Efektywny (funkcjonalny) okres półtrwania wynosi ~2 doby dla kariprazyny i DCAR, 8 dób dla DDCAR oraz ~1 tydzień dla kariprazyny całkowitej. Po odstawieniu lub przerwaniu leczenia całkowite stężenie kariprazyny w osoczu będzie się stopniowo zmniejszać. Stężenie w osoczu kariprazyny całkowitej zmniejsza się o 50% w ciągu ~1 tygodnia, a zmniejszenie o ponad 90% występuje w ciągu ~3 tygodni.

### Liniowość

Po wielokrotnym podaniu ekspozycja w osoczu na kariprazynę i jej dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazynę (DCAR) i didemetylokariprazynę (DDCAR) wzrasta w sposób proporcjonalny w zakresie dawek terapeutycznych (1,5 mg do 6 mg),

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wykonano populacyjne modelowanie farmakokinetyczne na podstawie danych od pacjentów włączonych do programu leczenia schizofrenii za pomocą kariprazyny. Pacjenci wykazywali różny stopień czynności nerek, w tym prawidłową czynność nerek (klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 90$  mL/min), jak również łagodne (CrCl 60 do 89 mL/min) i umiarkowane (CrCl 30 do 59 mL/min) zaburzenia czynności nerek. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy klirensiem kariprazyny w osoczu a klirensiem kreatyniny.

Nie oceniano stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Przeprowadzono 2-częściowe badanie (pojedyncza dawka 1 mg kariprazyny [Część A] oraz dawka 0,5 mg kariprazyny na dobę przez 14 dni [Część B]) u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby o różnym nasileniu (klasa A i B wg Child-Pugh). W porównaniu do zdrowych osób, pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazywali do około 25% większą ekspozycję ( $C_{\text{max}}$  i AUC) na kariprazynę oraz do około 45% mniejszą ekspozycję na główne czynne metabolity, demetylokariprazynę i didemetylokariprazynę, po podaniu pojedynczej dawki 1 mg kariprazyny lub 0,5 mg kariprazyny przez 14 dni.

Całkowita ekspozycja (AUC i  $C_{\text{max}}$ ) na czynne substancje (CAR + DCAR + DDCAR) zmniejszyła się o 21-22% i 13-15% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych, gdy rozpatrywano stężenia substancji niezwiązanych + związanych, a w przypadku substancji niezwiązanych nastąpiło zmniejszenie o 12-13% oraz zwiększenie o 20-25% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawek wielokrotnych kariprazyny.

Nie oceniano kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

#### *Wiek, płeć i rasa*

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych (AUC i  $C_{\text{max}}$  łącznie kariprazyny i jej czynnych metabolitów) w zależności od wieku, płci i rasy. Powyższa analiza obejmowała 2 844 pacjentów różnych ras, w tym 536 pacjentów w wieku od 50 do 65 lat. W ogólnej grupie 2 844 pacjentów były 933 kobiety (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) są ograniczone.

#### *Palenie tytoniu*

Ponieważ kariprazyna nie jest substratem dla CYP1A2, nie należy spodziewać się wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę kariprazyny.

#### Potencjalny wpływ kariprazyny na działanie innych produktów leczniczych

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie indukowały enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 i nie były inhibitorami CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4 w badaniach *in vitro*. W badaniach *in vitro* kariprazyna i jej czynne metabolity nie są inhibitorami transporterów OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz transporterów anionów organicznych 1 i 3 (OAT1 i OAT3). DCAR i DDCAR nie były inhibitorami transportera P-gp, chociaż kariprazyna była inhibitorem P-gp w jelitach (patrz punkt 4.5).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Kariprazyna spowodowała obustronną zaćmę oraz wtórne zmiany w siatkówce (odklejenie się siatkówki i pęcherzykowe zmiany degeneracyjne) u psów. Ekspozycja (AUC dla całkowitej kariprazyny), po której nie obserwowano niepożądanych skutków (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), w postaci toksycznego działania na narząd wzroku, jest 4,2-krotnie większa niż kliniczna ekspozycja mierzona wielkością AUC po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD) wynoszącej 6 mg/dobę. W trwającym 2 lata badaniu na szczurach albinosach zaobserwowano po ekspozycji znamiennej klinicznie zwiększoną częstość zmian degeneracyjnych siatkówki i (lub) atrofi.

Zaobserwowano fosfolipidozę w płucach szczurów, psów i myszy (z zapaleniem lub bez niego) oraz w korze nadnerczy psów po znamienych klinicznie ekspozycjach. Zaobserwowano stan zapalny w płucach psów otrzymujących kariprazynę przez 1 rok dla NOAEL przy ekspozycji (AUC) stanowiącej 2,7-krotność (mężczyźni) i 1,7-krotność (kobiety) ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Nie obserwowano zapalenia pod koniec dwumiesięcznego okresu bez przyjmowania leku po ekspozycji wynoszącej 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Jednakże stan zapalny wciąż utrzymywał się po zastosowaniu większych dawek.

Zaobserwowano hipertrofię kory nadnerczy u szczurów (tylko samice) po ekspozycji 4,1-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna na poziomie MRHD oraz u myszy po uzyskaniu klinicznie znamienych stężeń kariprazyny całkowitej w osoczu. U psów zaobserwowano przemijającą hipertrofię/hiperplazję oraz wakuolizację/tworzenie pęcherzyków w korze nadnerczy, dla NOAEL wynoszącego 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

U samic szczurów zaobserwowano zmniejszone wskaźniki płodności i poczęcia po klinicznie znamienych ekspozycjach obliczonych na podstawie mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców po ekspozycji stanowiącej nawet 4,3-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny szczurom podczas organogenezy powodowało powstawanie wad wrodzonych, zmniejszoną przeżywalność oraz opóźniony rozwój po ekspozycjach na lek mniejszych niż ekspozycja u ludzi na poziomie MRHD wynoszącym 6 mg/dobę. U królików kariprazyna wykazywała działanie toksyczne u ciężarnych samic lecz nie wykazywała działania toksycznego na płód po ekspozycji stanowiącej 5,8-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny ciężarnym szczurom podczas organogenezy, przez cały okres ciąży i laktacji w klinicznie znamienych ekspozycjach zmniejszało przeżywalność pourodziową, masę ciała urodzeniową oraz masę ciała po odstawieniu od piersi u młodych w pierwszym pokoleniu. Dodatkowo obserwowano błądź oraz zmniejszoną temperaturę ciała, a także opóźnienia rozwojowe (brak/niedorozwój brodawek nerkowych oraz zmniejszona odpowiedź na nagły dźwięk u samców) przy jednoczesnym braku działania toksycznego u matek. Nie stwierdzono zaburzeń zdolności rozrodczych młodych z pierwszego pokolenia; jednak u młodych drugiego pokolenia również występowały podobne objawy kliniczne oraz zmniejszona masa ciała.

Kariprazyna i jej metabolity były wydzielane do mleka szczurów podczas laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Preżelowana skrobia kukurydziana  
Magnezu stearynian

#### Oślonka kapsułki (kapsułka 1,5 mg)

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna

#### Oślonka kapsułki (kapsułka 3 mg)

Czerwień Allura AC (E 129)  
Błękit brylantowy FCF (E 133)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Oślonka kapsułki (kapsułka 4,5 mg)

Czerwień Allura AC (E 129)  
Błękit brylantowy FCF (E 133)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelatyna

Oślonka kapsułki (kapsułka 6 mg)

Błękit brylantowy FCF (E 133)  
Czerwień Allura AC (E 129)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna

Tusz (czarny: kapsułki 1,5 mg, 3 mg i 6 mg)

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Glikol propylenowy  
Potasu wodorotlenek

Tusz (biały: kapsułki 4,5 mg)

Szelak  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Glikol propylenowy  
Simetikon

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>**

Przezroczyste twarde blistry PVC/PE/PVDC zgrzewane z folią aluminiową pakowane w pudełko tekturowe.

Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg, kapsułki twarde

Zawartość opakowania: 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 i 98 kapsułek twardych

Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg, kapsułki twarde

Zawartość opakowania: 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 i 98 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/001-042

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/07/2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04/04/2022

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila, 1,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Reagila, 3 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Reagila, 4,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Reagila, 6 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

### Reagila 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 1,5 mg kariprazyny

### Reagila 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 3 mg kariprazyny

### Reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 4,5 mg kariprazyny

### Reagila 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 6 mg kariprazyny

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

### Reagila 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Biała lub prawie biała, trójkątna, obustronnie wypukła tabletką. Średnica tabletki wynosi ok. 8 mm a grubość ok. 3-4 mm.

Na jednej stronie jest grawer „C2”, druga strona jest bez graweru.

### Reagila 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletką. Średnica tabletki wynosi 7 mm a grubość ok. 3-4 mm.

Na jednej stronie jest grawer „C3”, druga strona jest bez graweru.

### Reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Biała lub prawie biała, kwadratowa, obustronnie wypukła tabletką. Średnica tabletki wynosi ok. 7 mm a grubość ok. 3-4 mm.

Na jednej stronie jest grawer „C4”, druga strona jest bez graweru.

Reagila 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletki. Szerokość tabletki wynosi 5 mm, długość 8,5 mm a grubość ok. 3-4 mm.

Na jednej stronie jest grawer „CI”, druga strona jest bez graweru.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 5.2).

#### *Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę*

Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.

#### *Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny*

Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia (patrz punkt 5.2).

#### *Pominięcie przyjęcia dawki*

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 30$  mL/min i  $< 89$  mL/min). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl  $< 30$  mL/min). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (5-9 punktów w skali Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-15 punktów w

skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat) nie są wystarczające, aby ocenić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi młodszych pacjentów (patrz punkt 5.2). Wybór dawki u pacjentów w wieku podeszłym powinien być bardziej ostrożny.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kariprazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Reagila przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.

U pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem kapsułek twardych lub preferują tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można zamiast produktu leczniczego Reagila w postaci kapsułek twardych stosować produkt leczniczy Reagila w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej należy ostrożnie wyjąć z blistra suchymi palcami i natychmiast umieścić na języku, gdzie rozpuści się i może być połknięta z wodą lub bez wody.

Alternatywnie można rozpuścić tabletkę w wodzie i wypić powstałą zawiesinę. W takim wypadku zawartość szklanki należy dokładnie wymieszać, aby uniknąć osadzania się nierozpuszczonych pozostałości.

Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Myśli i zachowania samobójcze

Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychiatrycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

#### Akatzja, niepokój

Akatzja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych.

Akatzja to zaburzenie ruchowe, które charakteryzuje się uczuciem wewnętrznego niepokoju i nieodpartą potrzebą bycia w ciągłym ruchu, jak również czynnościami takimi jak kołysanie się podczas stania lub siedzenia, unoszenie stóp przypominające chodzenie w miejscu oraz naprzemiennie krzyżowanie nóg w czasie siedzenia. Ponieważ kariprazyna powoduje akatzję i niepokój, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje akatzja lub którzy mają ku niej skłonności.

Akatzja rozwija się we wczesnym etapie leczenia, dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki; leczenie polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub produktu leczniczego stosowanego w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi pacjenta i tolerancji leczenia (patrz punkt 4.8).

### Dyskinezy późne

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy, które mogą rozwinąć się u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u pacjenta stosującego kariprazynę pojawiają się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.

### Choroba Parkinsona

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzać przebieg choroby podstawowej oraz powodować pogorszenie objawów choroby Parkinsona. Dlatego lekarz prowadzący przepisując kariprazynę pacjentom z chorobą Parkinsona musi ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

### Objawy okulistyczne/zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny zaobserwowano przypadki zmętnienia soczewek/zaćmy u psów (patrz punkty 4.8 i 5.3). W badaniach z udziałem ludzi nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Niemniej jednak pacjentom, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii.

### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, który zgłaszano w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. Klinikznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomioliza) oraz ostrą niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.

### Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując kariprazynę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub u pacjentów ze stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

### Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kariprazyny u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem. Nie zaleca się stosowania kariprazyny w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone całkowite ryzyko zgonu.

### Ryzyko udaru naczyniowego mózgu (ang. cerebrovascular accident, CVA)

Podczas randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia CVA związanego ze stosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka udaru.

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

#### *Zmiany wartości ciśnienia tętniczego*

Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

#### *Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)*

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny w porównaniu do placebo podczas badania klinicznego zaprojektowanego do oceny potencjalnego wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT po podaniu kariprazyny, które nie były ciężkie (patrz punkt 4.8). Dlatego u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, kariprazynę należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

Zgłaszano przypadki ŻChZZ po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia kariprazyną i w czasie jego trwania, a także zastosować środki zapobiegawcze.

#### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny (patrz punkt 5.1).

#### Zmiana masy ciała

Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjentów (patrz punkt 4.8).

#### Jednoczesne leczenie umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne podawanie kariprazyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji i w razie potrzeby (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera glikolan sodowy skrobi typu A i stearylowy fumaran sodu. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Możliwe działanie innych produktów leczniczych na kariprazynę

Metabolizm kariprazyny oraz jej głównych czynnych metabolitów, demetylokariprazyny (ang. desmethyl cariprazine, DCAR) oraz didemetylokariprazyny (ang. didesmethyl cariprazine, DDCAR) zachodzi głównie przy udziale CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2D6.

#### *Inhibitory CYP3A4*

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, powodował dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji w osoczu na kariprazynę (narażenie łączne na kariprazynę i jej czynne metabolity) podczas krótkotrwałego jednoczesnego podawania (4 dni), co dotyczyło zarówno substancji niezwiązanych, jak i niezwiązanych + związanych.

Ze względu na długie okresy półtrwania czynnych metabolitów kariprazyny, można spodziewać się dalszego zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania przez dłuższy czas. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, klarytromycyną, kobicystatem, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, pozakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, worykonazolem) (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodowała średnio 1,4-krotny (zakres 1,03-2,32-krotny) wzrost ekspozycji na całkowitą kariprazynę w osoczu po 3 tygodniach jednoczesnego podawania. Dlatego w okresie jednoczesnego stosowania kariprazyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem, diltiazemem, werapamilem) zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji oraz, w razie potrzeby, (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia. Ze względu na długi okres półtrwania kariprazyny i jej aktywnych metabolitów, rozpoczęcie lub przerwanie leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP 3A4 lub zmiana dawki będą w pełni odzwierciedlone w stężeniu leku w osoczu dopiero po kilku tygodniach. Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie przez kilka tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania leku wchodzącego w interakcje, lub po każdej zmianie dawki kariprazyny.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

#### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może powodować znaczące zmniejszenie całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, ryfampicyną, ziołem dziurawca lekarskiego (*Hypericum perforatum*), bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną) (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory CYP2D6*

Szlak metaboliczny obejmujący CYP2D6 odgrywa nieznaczną rolę w metabolizmie kariprazyny, ponieważ główny szlak wykorzystuje CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Dlatego nie jest prawdopodobne, aby inhibitory CYP2D6 wywierały istotny klinicznie wpływ na metabolizm kariprazyny.

#### Możliwe działanie kariprazyny na inne produkty lecznicze

##### *Substraty P-glikoproteiny (P-gp)*

W warunkach *in vitro* kariprazyna jest inhibitorem P-gp w swym teoretycznie maksymalnym stężeniu występującym w jelitach. Konsekwencje kliniczne takiego działania nie są w pełni wyjaśnione. Jednakże stosowanie substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak dabigatran i digoksyna, może wymagać specjalnego monitorowania i dostosowania dawki.

##### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

W badaniu interakcji lekowych, 28-dniowe leczenie kariprazyną w dawce 6 mg na dobę nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

#### Interakcje farmakodynamiczne

Z uwagi na działanie kariprazyny na ośrodkowy układ nerwowy, produkt leczniczy Reagila należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać unikanie ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Reagila. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas stosowania produktu leczniczego Reagila i co najmniej przez 10 tygodni po zakończeniu leczenia.

### Ciąża

Nie istnieją lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kariprazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozród, w tym wady rozwojowe u szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reagila w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. Po odstawieniu kariprazyny środki antykoncepcyjne należy stosować przez okres wynoszący co najmniej 10 tygodni z powodu powolnej eliminacji substancji czynnych z ustroju.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na kariprazynę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia leku, o różnej ciężkości i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem. Powyższe powikłania różniły się stopniem ciężkości; niekiedy objawy ustępowały samoistnie, podczas gdy w innych przypadkach noworodki wymagały wsparcia na oddziale intensywnej opieki medycznej i przedłużonej hospitalizacji. W związku z tym należy uważnie monitorować noworodki.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kariprazyna lub jej czynne metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Kariprazyna i jej metabolity są wydzielane do mleka szczurów w czasie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć występowania ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania kariprazyny.

### Płodność

Nie oceniano wpływu kariprazyny na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach obserwowano niższe wskaźniki płodności i zapłodnienia u samic (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kariprazyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed obsługiwaniem niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów, do czasu całkowitego upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Reagila nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions, ADRs) związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5 – 6 mg były: akatyzja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

### Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią w Tabeli 1.

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania, z najczęściej występującymi na początku, zgodnie z następującymi kategoriami częstości:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane występujące u pacjentów ze schizofrenią**

| <b>Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA</b> | <b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>     | <b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>                         | <b>Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                        | <b>Rzadko (<math>\geq 1/10000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>Częstość nieznana</b>       |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>     |                                                   |                                                                                           | Niedokrwistość<br>Eozynofilia                                                                                      | Neutropenia                                                           |                                |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>     |                                                   |                                                                                           |                                                                                                                    | Nadwrażliwość                                                         |                                |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>           |                                                   |                                                                                           | Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi                                                                         | Niedoczynność tarczycy                                                |                                |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>    |                                                   | Dyslipidemia<br>Zwiększenie masy ciała<br>Zmniejszenie łaknienia<br>Zwiększenie łaknienia | Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi<br>Cukrzyca<br>Zwiększenie stężenia glukozy we krwi                            |                                                                       |                                |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                  |                                                   | Zaburzenia snu <sup>1</sup><br>Lęk                                                        | Zachowania samobójcze<br>Majaczenie<br>Depresja<br>Zmniejszenie libido<br>Zwiększenie libido<br>Zaburzenia wzdrodu |                                                                       |                                |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>            | Aktyzja <sup>2</sup><br>Parkinsonizm <sup>3</sup> | Sedacja<br>Zawroty głowy<br>Dystonia <sup>4</sup><br>Inne objawy pozapiramidowe i         | Dyskineza późna<br>Dyskineza <sup>6</sup><br>Zaburzenia czucia<br>Letarg                                           | Drgawki<br>Amnezja<br>Afazja                                          | Złośliwy zespół neuroleptyczny |

| <b>Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA</b>                         | <b>Bardzo często (≥1/10)</b> | <b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>         | <b>Niezbyt często (≥1/1000 do &lt;1/100)</b>                                                                                                 | <b>Rzadko (≥1/10000 do &lt;1/1000)</b> | <b>Częstość nieznana</b>    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                       |                              | zaburzenia ruchu <sup>5</sup>              |                                                                                                                                              |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                              | Niewyraźne widzenie                        | Zwiększone ciśnienie śródgałkowe<br>Zaburzenia akomodacji<br>Zmniejszona ostrość widzenia<br>Podrażnienie oka                                | Zaćma<br>Fotofobia                     |                             |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                              |                                            | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                                                       |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                              | Tachyarytmia                               | Zaburzenia przewodzenia w sercu<br>Bradyarytmia<br>Wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG<br>Nieprawidłowe wartości załamka T na odczycie EKG |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                              | Nadciśnienie tętnicze                      | Niedociśnienie tętnicze                                                                                                                      |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                              |                                            | Czkawka                                                                                                                                      |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                              | Wymioty<br>Nudności<br>Zaparcia            | Choroba reflowowa przełyku                                                                                                                   | Dysfagia                               |                             |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                              | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi                                                                                                      |                                        | Toksyczne zapalenie wątroby |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                              |                                            | Świąd<br>Wysypka                                                                                                                             |                                        |                             |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |                              | Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatyn   |                                                                                                                                              | Rabdomioliza                           |                             |

| Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA      | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10000 do <1/1000) | Częstość nieznana                                    |
|---------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                             |                       | owej we krwi             |                                    |                              |                                                      |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           |                       |                          | Dyzuria<br>Częste oddawanie moczu  |                              |                                                      |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy          |                       |                          |                                    |                              | Noworodko<br>wy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |                       | Zmęczenie                | Pragnienie                         |                              |                                                      |

<sup>1</sup> Zaburzenia snu: bezsenność, nietypowe sny/koszmary senne, zaburzenia dobowego rytmu snu, zaburzenia snu, nadmierna senność, bezsenność początkowa, bezsenność zasadnicza, koszmary senne, zaburzenia snu, somnambulizm, bezsenność terminalna

<sup>2</sup> Akatyzja: akatyzja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój

<sup>3</sup> Parkinsonizm: akineza, bradykineza, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm

<sup>4</sup> Dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczękocisk

<sup>5</sup> Inne choroby pozapiramidowe oraz zaburzenia ruchu: zaburzenia równowagi, bruksizm, ślinotok, dyzartria, zaburzenia chodu, nieprawidłowy odruch gładziznowy, hiporefleksja, zaburzenia ruchowe, zespół niespokojnych nóg, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia ruchów języka

<sup>6</sup> Dyskineza: choreoatetoz, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zmętnienie soczewek/Zaćma*

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy (patrz punkt 5.3). Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się zaćma, a pacjenci z zaćmą byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania kariprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przypadki zaćmy, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13/3192; 0,4%). U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazyna: 22/2048; 1,1%).

#### *Objawy pozapiramidowe*

W badaniach krótkotrwałych częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 27%; 11,5%; 30,7% i 15,1% u pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Występowanie akatyzji zgłaszano u 13,6%; 5,1%; 9,3% i 9,9% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem oraz aripiprazolem. Parkinsonizm występował u 13,6%; 5,7%; 22,1% i 5,3% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i aripiprazolem. Dystonię obserwowano u 1,8%; 0,2%; 3,6% i 0,7% pacjentów stosujących odpowiednio: kariprazynę, placebo, rysperydon i aripiprazol.

W kontrolowanej placebo części długoterminowego badania oceniającego utrzymywanie się działania terapeutycznego, objawy pozapiramidowe występowały u 13,7% pacjentów z grupy stosującej kariprazynę w porównaniu do 3,0% u pacjentów stosujących placebo. Występowanie akatyzji

zgłaszano u 3,9% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 2,0% u pacjentów w grupie stosującej placebo. Parkinsonizm występował u 7,8% i 1,0% pacjentów stosujących, odpowiednio, kariprazynę i placebo.

W badaniu oceniającym objawy negatywne, objawy pozapiramidowe zgłaszano u 14,3% pacjentów w grupie przyjmującej kariprazynę i 11,7% pacjentów leczonych rysperydonem. Akatyzję zgłaszano u 10,0% pacjentów stosujących kariprazynę oraz u 5,2% pacjentów w grupie stosującej rysperydon. Parkinsonizm występował u 5,2% i 7,4% pacjentów leczonych, odpowiednio, kariprazyną i rysperydonem. Większość przypadków objawów pozapiramidowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz odpowiadała na leczenie najczęściej stosowanymi w tej chorobie produktami leczniczymi. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi była niska.

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki ŻChZZ, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich – częstość nieznana.

#### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi często obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginianowa [AspAT]). W badaniach klinicznych kariprazyny częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT wynosiła 2,2% u pacjentów leczonych kariprazyną, 1,6% u pacjentów leczonych rysperydonem i 0,4% u pacjentów stosujących placebo. U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby.

#### *Zmiany masy ciała*

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,9 kg dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% pacjentów wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o  $\geq 7\%$ ), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po uprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne średnia zmiana masy ciała wynosiła -0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% pacjentów w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u pacjentów z grupy stosującej rysperydon.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

W badaniu klinicznym zaprojektowanym w celu oceny wydłużenia odstępu QT nie wykryto wydłużenia odstępu QT, w porównaniu do placebo, związanego ze stosowaniem kariprazyny (patrz punkt 5.1). W innych badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny, które nie były ciężkie. Podczas długotrwałego, otwartego okresu leczenia u 3 pacjentów (0,4%) występowało wydłużenie QTcB  $> 500$  ms, u jednego z nich występowało wydłużenie QTcF  $> 500$  ms. Wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 7 pacjentów (1%) dla QTcB i u 2 pacjentów (0,3%) dla QTcF. Podczas fazy otwartej badania oceniającego utrzymywanie się efektu terapeutycznego, wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 12 pacjentów (1,6%) dla QTcB i u 4 pacjentów (0,5%) dla QTcF. Podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, wydłużenie o  $> 60$  ms względem wartości wyjściowych dla QTcB obserwowano u 3 pacjentów leczonych kariprazyną (3,1%) i u 2 pacjentów stosujących placebo (2%).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).\*

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

U jednego pacjenta zgłoszono przypadkowe ostre przedawkowanie (48 mg/dobę). U pacjenta wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne i sedacja. Objawy ustąpiły całkowicie tego samego dnia.

### Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie w razie przedawkowania powinno skupiać się na leczeniu podtrzymującym, w tym na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, zapewnieniu utlenowania i wentylacji, a także na leczeniu objawów. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym monitorowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać produkty lecznicze przeciwocholinergiczne. Za względu na silne wiązanie kariprazyny z białkami osocza, nie wydaje się, by hemodializa była skuteczna w przypadku przedawkowania. Ścisłą obserwację i monitorowanie parametrów życiowych należy prowadzić aż do czasu ustąpienia objawów.

Brak swoistej odtrutki dla kariprazyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX15

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Jednakże działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z połączenia częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoninowe 5-HT<sub>1A</sub> (wartość K<sub>i</sub> 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoninowe 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> oraz receptory histaminowe H<sub>1</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub> oraz adrenergicznych α<sub>1</sub> (wartości K<sub>i</sub>, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych (IC<sub>50</sub> >1000 nM). Dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami w warunkach *in vitro* oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.

#### Działanie farmakodynamiczne

Badania niekliniczne *in vivo* wykazały podobne wysycenie kariprazyną receptorów D<sub>3</sub> jak i D<sub>2</sub> po zastosowaniu dawek skutecznych farmakologicznie. U pacjentów ze schizofrenią po zastosowaniu kariprazyny (w zakresie dawek terapeutycznych przez 15 dni) występowało zależne od dawki wiązanie się z receptorami dopaminowymi D<sub>3</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu (przy preferencyjnym wiązaniu w obszarach z większą ekspresją D<sub>3</sub>).

Wpływ kariprazyny na odstęp QT oceniano u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym. Zapis badania elektrokardiograficznego przy użyciu monitora holterowskiego uzyskano od 129 pacjentów z okresu dwunastu godzin w stanie wyjściowym oraz stacjonarnym. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu dawek ponadterapeutycznych (9 mg/dobę lub 18 mg/dobę). U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie wystąpiło zwiększenie QTc o  $\geq 60$  ms w porównaniu z wartością wyjściową, ani też u żadnego z pacjentów nie zanotowano wartości QTc  $> 500$  ms w czasie badania.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Skuteczność podczas krótkotrwałego stosowania*

Skuteczność kariprazyny w leczeniu ostrej schizofrenii badano podczas trzech wieloośrodkowych, wielonarodowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i trwających 6 tygodni, w których uczestniczyło 1754 pacjentów w wieku od 18 do 60 lat. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu, natomiast drugorzędownym punktem końcowym była zmiana wyników od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczących ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) we wszystkich badaniach ostrej schizofrenii. W wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg oraz 4,0 mg rysperydonu w celu określenia czułości metody, dla każdej dawki kariprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W innym wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek kariprazyny wynoszących 3,0 mg i 6,0 mg oraz 10 mg aripiprazolu w celu określenia czułości metody, dla obu dawek kariprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego stwierdzono statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W trzecim wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych/dostosowanych dawek kariprazyny wynoszących 3,0-6,0 mg i 6,0-9,0 mg, w obu grupach dawkowania kariprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędownego, jak i drugorzędownego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Wyniki w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego podsumowano w Tabeli 2 poniżej. Wyniki dla drugorzędownego punktu końcowego (CGI) oraz dodatkowych punktów końcowych wspierały wyniki uzyskane dla pierwszorzędownego punktu końcowego.

**Tabela 2. Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od stanu wyjściowego do 6. tygodnia w badaniach nad ostrymi nasileniami schizofrenii – populacja ITT**

|                                      | Wartość wyjściowa<br>średnia LS $\pm$ SD | Zmiana średnia LS (SE) | Różnica względem placebo (95% CI) | Wartość p          |
|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| <b>Sumaryczny wynik PANSS (MMRM)</b> |                                          |                        |                                   |                    |
| <b>RGH-MD-16 (n=711)</b>             |                                          |                        |                                   |                    |
| Placebo                              | 97,3 $\pm$ 9,22                          | -13,29 (1,82)          | —                                 | —                  |
| Kariprazyna 1,5 mg/dobę              | 97,1 $\pm$ 9,13                          | -21,27 (1,77)          | -7,97 (-12,94, -3,01)             | <b>0,0017</b>      |
| Kariprazyna 3 mg/dobę                | 97,2 $\pm$ 8,66                          | -21,45 (1,74)          | -8,16 (-13,09, -3,22)             | <b>0,0013</b>      |
| Kariprazyna 4,5 mg/dobę              | 96,7 $\pm$ 9,01                          | -23,77 (1,74)          | -10,48 (-15,41, -5,55)            | <b>&lt;0,0001</b>  |
| Rysperydon 4 mg/dobę                 | 98,1 $\pm$ 9,50                          | -29,27 (1,74)          | -15,98 (-20,91, -11,04)           | <b>&lt;0,0001*</b> |
| <b>RGH-MD-04 (n=604)</b>             |                                          |                        |                                   |                    |
| Placebo                              | 96,5 $\pm$ 9,1                           | -14,3 (1,5)            | —                                 | —                  |
| Kariprazyna 3 mg/dobę                | 96,1 $\pm$ 8,7                           | -20,2 (1,5)            | -6,0 (-10,1, -1,9)                | <b>0,0044</b>      |
| Kariprazyna 6 mg/dobę                | 95,7 $\pm$ 9,4                           | -23,0 (1,5)            | -8,8 (-12,9, -4,7)                | <b>&lt;0,0001</b>  |
| Aripiprazol 10 mg/dobę               | 95,6 $\pm$ 9,0                           | -21,2 (1,4)            | -7,0 (-11,0, -2,9)                | <b>0,0008*</b>     |

| <b>RGH-MD-05 (n=439)</b>   |            |             |                    |                   |
|----------------------------|------------|-------------|--------------------|-------------------|
| Placebo                    | 96,6 ± 9,3 | -16,0 (1,6) | —                  | —                 |
| Kariprazyna 3 do 6 mg/dobę | 96,3 ± 9,3 | -22,8 (1,6) | -6,8 (-11,3, -2,4) | <b>0,0029</b>     |
| Kariprazyna 6 do 9 mg/dobę | 96,3 ± 9,0 | -25,9 (1,7) | -9,9 (-14,5, -5,3) | <b>&lt;0,0001</b> |

CI = przedział ufności; ITT = (populacja) zgodna z zamiarem leczenia; średnia LS = średnia metody najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala objawów Pozytywnych i Negatywnych.

\* w porównaniu do placebo.

#### *Skuteczność podczas długotrwałego stosowania*

Skuteczność kariprazyny w utrzymywaniu działania przeciwpsychotycznego badano w długoterminowym badaniu metodą randomizacji i odstawienia. Ogółem 751 pacjentów z ciężkimi objawami schizofrenii otrzymywało przez 20 tygodni kariprazynę w dawce 3-9 mg/dobę, wśród nich 337 pacjentów otrzymywało kariprazynę w zakresie dawek wynoszącym 3 lub 6 mg/dobę. Pacjentów, u których doszło do stabilizacji, przydzielono losowo do grup leczonych stałymi dawkami kariprazyny wynoszącymi 3 lub 6 mg (n=51) lub placebo (n=51) metodą podwójnie ślepej próby przez maksymalny okres wynoszący 72 tygodnie. Pierwszorzędowym parametrem tego badania był czas do ponownego nawrotu choroby. Do czasu zakończenia badania nawrót objawów schizofrenii wystąpił u 49% pacjentów przyjmujących placebo wobec 21,6% pacjentów leczonych kariprazyną. Czas do nawrotu choroby (92 vs 326 dni – na podstawie 25. percetyla) był zatem znacząco dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie stosującej placebo (p=0,009).

#### *Skuteczność w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi*

Skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi badano podczas trwającego 26 tygodni wieloośrodkowego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą. Porównywano kariprazynę (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4,5 mg) z rysperydonem (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4 mg) u pacjentów z utrzymującymi się, przeważającymi objawami negatywnymi schizofrenii (n=461). 86% pacjentów było w wieku poniżej 55 lat, z czego 54% stanowili mężczyźni.

Utrzymujące się przeważające objawy negatywne definiowano jako objawy występujące przez co najmniej 6 miesięcy, z dużym natężeniem objawów negatywnych i małym natężeniem objawów pozytywnych [(wynik w skali PANSS dla objawów negatywnych  $\geq 24$ , wynik  $\geq 4$  dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS (N1: płytki afekt, N4: awolicja, N6: zubożenie mowy) oraz wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych  $\leq 19$ ]. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do silnego, oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem (EPS).

Zarówno pacjenci leczeni kariprazyną, jak i pacjenci leczeni rysperydonem wykazali statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do pierwszorzędowego parametru skuteczności, wyniku w skali PANSS dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Jednakże zaobserwowano statystycznie istotną różnicę (p=0,002) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu poczynawszy od 14. tygodnia badania (Tabela 3). Zarówno grupa stosująca kariprazynę, jak i grupa otrzymująca rysperydon wykazały statystycznie znamienne poprawę (p < 0,001) dotyczącą zmiany wartości drugorzędowego parametru skuteczności, całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance, PSP). Jednak znacząca statystycznie różnica (p < 0,001) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu występowała poczynawszy od 10. tygodnia badania (Tabela 3).

Różnice w wynikach w skali CGI dla ciężkości (p=0,05) i poprawy (p < 0,001), jak również w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej w skali PANSS-FSNS (poprawa  $\geq 30\%$  w 26. tygodniu według PANSS-FSNS; p=0,003) potwierdzały wyniki uzyskane dla pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów skuteczności.

#### **Tabela 3. Podsumowanie wyników badania RGH-188-005**

| Parametr skuteczności                                                                    | Kariprazyna<br>średnia LS | Rysperydon<br>średnia LS | Szacowana<br>różnica w<br>leczeniu | 95% CI     | Wartość p |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------|-----------|
| PANSS-FSNS<br>wartość wyjściowa                                                          | 27,8                      | 27,5                     | -                                  | -          | -         |
| PANSS-FSNS w 26.<br>tygodniu                                                             | 18,5                      | 19,6                     | -                                  | -          | -         |
| PANSS-FSNS zmiana<br>od wartości<br>wyjściowej do<br>wartości w 26.<br>tygodniu          | -8,9                      | -7,4                     | -1,5                               | -2,4; -0,5 | 0,002     |
| Wartość wyjściowa<br>PSP wynik całkowity                                                 | 48,8                      | 48,2                     | -                                  | -          | -         |
| PSP wynik całkowity<br>w 26. tygodniu                                                    | 64,0                      | 59,7                     | -                                  | -          | -         |
| PSP wynik całkowity<br>zmiana od wartości<br>wyjściowej do<br>wartości w 26.<br>tygodniu | 14,3                      | 9,7                      | 4,6                                | 2,7; 6,6   | <0,001    |

CI = przedział ufności; LS = metoda najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych; PSP - Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kariprazyny w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Kariprazyna ma dwa metabolity czynne farmakologicznie o aktywności podobnej do związku macierzystego: demetylokariprazynę (DCAR) oraz didemetylokariprazynę (DDCAR). Całkowita ekspozycja na kariprazynę (suma: kariprazyna + DCAR i DDCAR) po około 1 tygodniu stosowania jeden raz na dobę dochodzi do 50% ekspozycji w warunkach stanu stacjonarnego, natomiast w ciągu 3 tygodni osiąga 90% ekspozycji ze stanu stacjonarnego. W stanie stacjonarnym ekspozycja na DDCAR jest około dwukrotnie do trzykrotnie większa niż na kariprazynę, natomiast ekspozycja na DCAR wynosi około 30% ekspozycji na kariprazynę.

### Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna kariprazyny nie jest znana. Po podaniu doustnym kariprazyna jest dobrze wchłaniana. Po podaniu wielokrotnym maksymalne stężenie kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów w osoczu występuje na ogół po około 3-8 godzinach. Podanie pojedynczej dawki 1,5 mg kariprazyny razem z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (900 do 1000 kcal) nie powodowało istotnych zmian wartości  $C_{max}$  i AUC kariprazyny (zwiększenie  $AUC_{0-\infty}$  o 12%, zmniejszenie  $C_{max}$  o <5% po posiłku w porównaniu z podaniem na czczo). Wpływ pokarmu na ekspozycję na metabolity (DCAR i DDCAR) był również minimalny. Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można uznać za biorównoważne z kapsułkami twardymi.

Kariprazynę można podawać z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

### Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji ( $V/f$ ), na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wynosiła 916 l dla kariprazyny, 475 l dla DCAR oraz 1568 l dla DDCAR, co wskazuje na szeroką dystrybucję

kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów. Kariprazyna i jej główne czynne metabolity w znacznym stopniu (96 - 97% dla CAR, 94 - 97% dla DCAR i 92 - 97% dla DDCAR) wiążą się z białkami osocza.

### Metabolizm

Metabolizm kariprazyny obejmuje demetylację (DCAR i DDCAR), hydroksylację (hydroksykariprazyna, HCAR) oraz połączenie demetylacji i hydroksylacji (hydroksydemetylokariprazyna, HDCAR oraz hydroksydidemetylokariprazyna, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR i HDDCAR są następnie metabolizowane do odpowiednich pochodnych siarczanowych i glukuronidowych. Dodatkowy metabolit, kwas dedichlorofenylopiperazynowy kariprazyny (DDCPPCAR), powstaje na drodze dealkilacji, a następnie oksydacji kariprazyny. Kariprazyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DCAR i HCAR. DCAR jest następnie metabolizowany przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DDCAR i HDCAR. DDCAR jest dalej metabolizowany do HDDCAR przez CYP3A4.

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie są substratami dla P-glikoproteiny (P-gp), polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ani białka oporności raka piersi (BCRP). Wskazuje to na małe prawdopodobieństwo interakcji kariprazyny z inhibitorami P-gp, OATP1B1, OATP1B3, i BCRP.

### Eliminacja

Wydalanie kariprazyny i jej czynnych metabolitów zachodzi głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Po podaniu kariprazyny w dawce 12,5 mg/dobę pacjentom ze schizofrenią, 20,8% dawki zostało wydalone z moczem, jako kariprazyna i jej metabolity.

Kariprazyna w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem w ilości 1,2% podanej dawki oraz z kałem w ilości 3,7% podanej dawki.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji (1 do 3 dni dla kariprazyny i DCAR oraz 13 do 19 dni dla DDCAR) nie pozwala określić czasu uzyskania stanu stacjonarnego lub zmniejszenia się stężenia w osoczu po odstawieniu leczenia. W postępowaniu z pacjentami leczonymi kariprazyną bardziej istotnym parametrem niż okres półtrwania w fazie eliminacji jest efektywny okres półtrwania. Efektywny (funkcjonalny) okres półtrwania wynosi ~2 doby dla kariprazyny i DCAR, 8 dób dla DDCAR oraz ~1 tydzień dla kariprazyny całkowitej. Po odstawieniu lub przerwaniu leczenia całkowite stężenie kariprazyny w osoczu będzie się stopniowo zmniejszać. Stężenie w osoczu kariprazyny całkowitej zmniejsza się o 50% w ciągu ~1 tygodnia, a zmniejszenie o ponad 90% występuje w ciągu ~3 tygodni.

### Liniowość

Po wielokrotnym podaniu ekspozycja w osoczu na kariprazynę i jej dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazynę (DCAR) i didemetylokariprazynę (DDCAR) wzrasta w sposób proporcjonalny w zakresie dawek terapeutycznych (1,5 mg do 6 mg),

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wykonano populacyjne modelowanie farmakokinetyczne na podstawie danych od pacjentów włączonych do programu leczenia schizofrenii za pomocą kariprazyny. Pacjenci wykazywali różny stopień czynności nerek, w tym prawidłową czynność nerek (klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 90$  mL/min), jak również łagodne (CrCl 60 do 89 mL/min) i umiarkowane (CrCl 30 do 59 mL/min) zaburzenia czynności nerek. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy klirensem kariprazyny w osoczu a klirensem kreatyniny.

Nie oceniano stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi (CrCl  $< 30$  mL/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Przeprowadzono 2-częściowe badanie (pojedyncza dawka 1 mg kariprazyny [Część A] oraz dawka 0,5 mg kariprazyny na dobę przez 14 dni [Część B]) u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby o różnym nasileniu (klasa A i B wg Child-Pugh). W porównaniu do zdrowych osób, pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazywali do około 25% większą ekspozycję ( $C_{max}$  i AUC) na kariprazynę oraz do około 45% mniejszą ekspozycję na główne czynne metabolity, demetylokariprazynę i didemetylokariprazynę, po podaniu pojedynczej dawki 1 mg kariprazyny lub 0,5 mg kariprazyny przez 14 dni.

Całkowita ekspozycja (AUC i  $C_{max}$ ) na czynne substancje (CAR + DCAR + DDCAR) zmniejszyła się o 21-22% i 13-15% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych, gdy rozpatrywano stężenia substancji niezwiązanych + związanych, a w przypadku substancji niezwiązanych nastąpiło zmniejszenie o 12-13% oraz zwiększenie o 20-25% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawek wielokrotnych kariprazyny.

Nie oceniano kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

### *Wiek, płeć i rasa*

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych (AUC i  $C_{max}$  łącznie kariprazyny i jej czynnych metabolitów) w zależności od wieku, płci i rasy. Powyższa analiza obejmowała 2 844 pacjentów różnych ras, w tym 536 pacjentów w wieku od 50 do 65 lat. W ogólnej grupie 2 844 pacjentów były 933 kobiety (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) są ograniczone.

### *Palenie tytoniu*

Ponieważ kariprazyna nie jest substratem dla CYP1A2, nie należy spodziewać się wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę kariprazyny.

### Potencjalny wpływ kariprazyny na działanie innych produktów leczniczych

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie indukowały enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 i nie były inhibitorami CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4 w badaniach *in vitro*. W badaniach *in vitro* kariprazyna i jej czynne metabolity nie są inhibitorami transporterów OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz transporterów anionów organicznych 1 i 3 (OAT1 i OAT3). DCAR i DDCAR nie były inhibitorami transportera P-gp, chociaż kariprazyna była inhibitorem P-gp w jelitach (patrz punkt 4.5).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Kariprazyna spowodowała obustronną zaćmę oraz wtórne zmiany w siatkówce (odklejenie się siatkówki i pęcherzykowe zmiany degeneracyjne) u psów. Ekspozycja (AUC dla całkowitej kariprazyny), po której nie obserwowano niepożądanych skutków (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), w postaci toksycznego działania na narząd wzroku, jest 4,2-krotnie większa niż kliniczna ekspozycja mierzona wielkością AUC po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD) wynoszącej 6 mg/dobę. W trwającym 2 lata badaniu na szczurach albinosach zaobserwowano po ekspozycji znamiennej klinicznie zwiększoną częstość zmian degeneracyjnych siatkówki i (lub) atrofi.

Zaobserwowano fosfolipidozę w płucach szczurów, psów i myszy (z zapaleniem lub bez niego) oraz w korze nadnerczy psów po znamiennych klinicznie ekspozycjach. Zaobserwowano stan zapalny w płucach psów otrzymujących kariprazynę przez 1 rok dla NOAEL przy ekspozycji (AUC) stanowiącej

2,7-krotność (mężczyźni) i 1,7-krotność (kobiety) ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Nie obserwowano zapalenia pod koniec dwumiesięcznego okresu bez przyjmowania leku po ekspozycji wynoszącej 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Jednakże stan zapalny wciąż utrzymywał się po zastosowaniu większych dawek.

Zaobserwowano hipertrofię kory nadnerczy u szczurów (tylko samice) po ekspozycji 4,1-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna na poziomie MRHD oraz u myszy po uzyskaniu klinicznie znamiennych stężeń kariprazyny całkowitej w osoczu. U psów zaobserwowano przemijającą hipertrofię/hiperplazję oraz wakuolizację/tworzenie pęcherzyków w korze nadnerczy, dla NOAEL wynoszącego 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

U samic szczurów zaobserwowano zmniejszone wskaźniki płodności i poczęcia po klinicznie znamiennych ekspozycjach obliczonych na podstawie mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców po ekspozycji stanowiącej nawet 4,3-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny szczurom podczas organogenezy powodowało powstawanie wad wrodzonych, zmniejszoną przeżywalność oraz opóźniony rozwój po ekspozycjach na lek mniejszych niż ekspozycja u ludzi na poziomie MRHD wynoszącym 6 mg/dobę. U królików kariprazyna wykazywała działanie toksyczne u ciężarnych samic lecz nie wykazywała działania toksycznego na płód po ekspozycji stanowiącej 5,8-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny ciężarnym szczurom podczas organogenezy, przez cały okres ciąży i laktacji w klinicznie znamiennych ekspozycjach zmniejszało przeżywalność pourodzeniową, masę ciała urodzeniową oraz masę ciała po odstawieniu od piersi u młodych w pierwszym pokoleniu. Dodatkowo obserwowano błądź oraz zmniejszoną temperaturę ciała, a także opóźnienia rozwojowe (brak/niedorozwój brodawek nerkowych oraz zmniejszona odpowiedź na nagły dźwięk u samców) przy jednoczesnym braku działania toksycznego u matek. Nie stwierdzono zaburzeń zdolności rozrodczych młodych z pierwszego pokolenia; jednak u młodych drugiego pokolenia również występowały podobne objawy kliniczne oraz zmniejszona masa ciała.

Kariprazyna i jej metabolity były wydzielane do mleka szczurów podczas laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E 421)  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa typu A  
Kwas jabłkowy (E 296)  
Fumaran stearylu sodu (E 485)  
Krzemu dwutlenek (E 551)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Tabletki przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>**

Blistry wykonane z folii PA/Al/PVC (folia formująca) i folii zamykającej blister papier/PET/Al z funkcją zdzierania (folia uszczelniająca) są pakowane w pudełko tekturowe.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Opakowanie zawiera 28 lub 30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/043-050

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/07/2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04/04/2022

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Gedeon Richter Plc,  
1103 Budapeszt  
Gyömrői út 19-21.  
Węgry

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny (ang. marketing authorisation holder, MAH) podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 1,5 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 1,5 mg kariprazyny

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

7 kapsułek twardych  
14 kapsułek twardych  
21 kapsułek twardych  
28 kapsułek twardych  
30 kapsułek twardych  
49 kapsułek twardych  
56 kapsułek twardych  
60 kapsułek twardych  
84 kapsułki twarde  
90 kapsułek twardych  
98 kapsułek twardych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kod QR zostanie uwzględniony.  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapeszt, Węgry

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

reagila 1,5 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 1,5 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 3 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 3 mg kariprazyny

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również czerwień Allura AC (E129).  
Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

7 kapsułek twardych  
14 kapsułek twardych  
21 kapsułek twardych  
28 kapsułek twardych  
30 kapsułek twardych  
49 kapsułek twardych  
56 kapsułek twardych  
60 kapsułek twardych  
84 kapsułki twarde  
90 kapsułek twardych  
98 kapsułek twardych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kod QR zostanie uwzględniony.  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapeszt, Węgry

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

reagila 3 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 3 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 4,5 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 4,5 mg kariprazyny

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również czerwień Allura AC (E129).  
Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

7 kapsułek twardych  
21 kapsułek twardych  
28 kapsułek twardych  
30 kapsułek twardych  
49 kapsułek twardych  
56 kapsułek twardych  
60 kapsułek twardych  
84 kapsułki twarde  
90 kapsułek twardych  
98 kapsułek twardych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kod QR zostanie uwzględniony  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                      |                                   |
|----------------------|-----------------------------------|
| 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. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 4,5 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 4,5 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 6 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 6 mg kariprazyny

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również czerwień Allura AC (E129).  
Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

7 kapsułek twardych  
21 kapsułek twardych  
28 kapsułek twardych  
30 kapsułek twardych  
49 kapsułek twardych  
56 kapsułek twardych  
60 kapsułek twardych  
84 kapsułki twarde  
90 kapsułek twardych  
98 kapsułek twardych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Kod QR zostanie uwzględniony  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                      |                                   |
|----------------------|-----------------------------------|
| 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. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 6 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 6 mg kapsułki twarde  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 1,5 mg kariprazyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej  
30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kod QR zostanie uwzględniony.  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać tabletki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/043-044

{28×,30×}

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 1,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 3 mg kariprazyny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kod QR zostanie uwzględniony.

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

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać tabletki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapeszt, Węgry

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/045-046 {28×,30×}

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 3 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny odpowiadający 4,5 mg kariprazyny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kod QR zostanie uwzględniony  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać tabletki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/047-048

{28×,30×}

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO TEKSTUROWE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowodorek kariprazyny odpowiadający 6 mg kariprazyny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

28 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kod QR zostanie uwzględniony  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać tabletki w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1209/049-050

{28×,30×}

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

reagila 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Reagila 6 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej  
Kariprazyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Reagila, 1.5 mg, kapsułki twarde**

**Reagila, 3 mg, kapsułki twarde**

**Reagila, 4.5 mg, kapsułki twarde**

**Reagila, 6 mg, kapsułki twarde**

kariprazyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Reagila i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Reagila
3. Jak przyjmować lek Reagila
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Reagila
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Reagila i w jakim celu się go stosuje**

Reagila zawiera substancję czynną kariprazynę i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi. Jest ona stosowana w leczeniu osób dorosłych chorych na schizofrenię.

Schizofrenia jest chorobą charakteryzującą się takimi objawami, jak słyszenie, widzenie lub odczuwanie rzeczy nieistniejących (omamy), podejrzliwość, błędne przekonania, chaotyczna mowa i niedostosowane zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Ludzie z tą chorobą mogą także odczuwać depresję, poczucie winy, lęk, napięcie lub wykazywać brak zdolności do podjęcia i wykonania planowanych działań, niechęć do mówienia, brak emocjonalnej reakcji na sytuację zwykle wywołującą emocje u innych osób.

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Reagila**

#### **Kiedy nie stosować leku Reagila**

- jeśli pacjent ma uczulenie na kariprazynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu:
  - zapalenia wątroby wywołanego przez wirus zapalenia wątroby typu C (leki zawierające boceprewir i telaprewir)
  - zakażeń bakteryjnych (leki zawierające klarytromycynę, telitromycynę i nafcylinę)
  - gruźlicy (leki zawierające ryfampicynę)
  - zakażeń wirusem HIV (leki zawierające kobicystat, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, efawirenz i etrawirynę)
  - zakażeń grzybiczych (leki zawierające itrakonazol, pozakonazol i worykonazol)
  - zespołu Cushinga - gdy organizm produkuje nadmierne ilości kortyzolu (leki zawierające ketokonazol)

- depresji (leki ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i leki zawierające nefazodon)
- padaczki i napadów drgawkowych (leki zawierające karbamazepinę, fenobarbital i fenytoinę)
- senności (leki zawierające modafinil)
- wysokiego ciśnienia krwi w płucach (leki zawierające bosentan).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek myśli lub uczucia dotyczące samookaleczenia lub popełnienia samobójstwa. Myśli i zachowania samobójcze są bardziej prawdopodobne na początku leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje jednocześnie: gorączka, pocenie się, przyspieszony oddech, sztywności mięśni lub senność (mogą to być objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego).

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Reagila lub w trakcie leczenia, zwłaszcza jeśli:

- u pacjenta w przeszłości lub w ostatnim czasie pojawił się niepokój ruchowy lub niezdolność do spokojnego siedzenia. Takie objawy mogą wystąpić na początku stosowania leku Reagila. Jeśli wystąpią, należy skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta w przeszłości lub w ostatnim czasie pojawiły się nieprawidłowe, mimowolne ruchy, najczęściej języka lub twarzy. Jeśli wystąpią, należy skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występują zaburzenia widzenia. Lekarz może zalecić wizytę u okulisty;
- u pacjenta występuje nieregularne bicie serca lub u członka jego rodziny stwierdzono nieregularne bicie serca w wywiadzie (w tym tzw. wydłużenie odstępu QT – widoczne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)), należy też powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, gdyż mogą one wywoływać lub nasilać te zmiany w zapisie EKG;
- u pacjenta występuje wysokie lub niskie ciśnienie krwi, choroby układu krążenia. W takim przypadku lekarz może regularnie kontrolować ciśnienie krwi pacjenta;
- u pacjenta występują zawroty głowy przy zmianie pozycji na stojącą z powodu spadku ciśnienia krwi, które mogą powodować omdlenia;
- u pacjenta występowały zakrzepy krwi lub u któregośkolwiek członka rodziny wystąpiły zakrzepy krwi, ponieważ stosowanie leków na schizofrenię związane jest z powstawaniem zakrzepów;
- stwierdzono udar w wywiadzie, zwłaszcza jeśli pacjent jest w podeszłym wieku lub jeśli znane są inne czynniki ryzyka wystąpienia udaru. W razie jakichkolwiek objawów udaru, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), zwłaszcza gdy pacjent jest w podeszłym wieku;
- u pacjenta występuje choroba Parkinsona;
- u pacjenta występuje cukrzyca lub czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość lub cukrzyca u któregośkolwiek członka rodziny). Lekarz będzie regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi, ponieważ jego poziom może zwiększyć w czasie stosowania leku Reagila. Objawy wysokiego stężenia cukru we krwi to nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększenie apetytu i uczucie osłabienia,
- drgawki w wywiadzie (napady drgawkowe) lub padaczka.

### Zwiększenie masy ciała

Stosowanie leku Reagila może powodować znaczne zwiększenie masy ciała, co może mieć wpływ na stan zdrowia pacjenta. Dlatego lekarz będzie regularnie kontrolował masę ciała pacjenta.

### **Dzieci i młodzież**

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z tej grupy.

### **Lek Reagila a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektórych leków nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem Reagila (patrz punkt "Kiedy nie stosować leku Reagila").

W czasie stosowania leku Reagila z innymi lekami może być konieczne dostosowanie dawki leku Reagila lub innych leków. Dotyczy to leków stosowanych w leczeniu:

- chorób serca (np. digoksyna, werapamil, diltiazem),
- zaburzeń krzepnięcia krwi (leki przeciwzakrzepowe (leki zapobiegające krzepnięciu krwi), np. dabigatran),
- infekcji bakteryjnych (np. erytromycyna),
- infekcji grzybiczych (np. flukonazol).

Lek Reagila należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami wpływającymi na funkcje psychiczne.

### **Stosowanie leku Reagila z jedzeniem, piciem i alkoholem**

Podczas stosowania leku Reagila nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku Reagila.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Reagila. Nawet po zakończeniu leczenia, przez co najmniej 10 tygodni, należy stosować antykoncepcję. Wynika to z faktu, że lek pozostaje w organizmie jeszcze przez jakiś czas po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Ciąża

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

Jeśli lekarz zdecyduje, że należy przyjmować ten lek podczas ciąży, to stan zdrowia dziecka po porodzie będzie regularnie kontrolowany. U noworodków matek, które stosowały ten lek w ostatnim trymestrze (ostatnie trzy miesiące) ciąży mogą wystąpić następujące objawy:

- drżenie, sztywność i (lub) osłabienie mięśni, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem oraz trudności w karmieniu.

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

#### Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią, jeśli pacjentka przyjmuje lek Reagila, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka. Należy zapytać lekarza o poradę.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Istnieje niewielkie lub umiarkowane ryzyko, że lek ten może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, zanim pacjent nie upewni się, że ten lek nie wpływa na niego w negatywny sposób.

### **Reagila, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, kapsułki twarde zawierają barwnik czerwien Allura AC (E 129).**

Czerwień Allura AC jest barwnikiem, który może powodować reakcje alergiczne.

## **3. Jak przyjmować Reagila**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 mg raz na dobę, doustnie. Następnie lekarz może stopniowo dostosowywać dawkę, zmieniając ją o 1,5 mg, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 6 mg raz na dobę.

Lek Reagila należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze, z pokarmem lub bez pokarmu.

Jeśli pacjent przed rozpoczęciem stosowania leku Reagila przyjmował inny lek przeznaczony do leczenia schizofrenii, lekarz zdecyduje, czy odstawić wcześniejszy lek stopniowo, czy natychmiast, oraz jak dostosowywać dawki leku Reagila. Lekarz poinformuje także pacjenta, jak należy postępować w przypadku zmiany leku Reagila na inny lek.

#### Pacjenci z zaburzeniami nerek lub wątroby

Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia nerek lub wątroby, lek Reagila może okazać się dla niego nieodpowiedni. Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz wybierze odpowiednią dawkę w zależności od potrzeb pacjenta.

Leku Reagila nie należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku z demencją (utrata pamięci).

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Reagila**

W razie przyjęcia większej dawki leku Reagila niż zalecił to lekarz lub w przypadku pomyłkowego zażycia tego leku przez dziecko, należy skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala i zabrać ze sobą opakowanie leku. Mogą wystąpić zawroty głowy z powodu niskiego ciśnienia krwi lub nietypowe bicie serca, pacjent może odczuwać senność, zmęczenie lub wykonywać nietypowe ruchy ciała i mieć trudności ze stanieniem lub chodzeniem.

#### **Pominięcie zastosowania leku Reagila**

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku, tak jak zazwyczaj.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie pominięcia dwóch lub więcej dawek leku, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Przerwanie stosowania leku Reagila**

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku, utraci efekty jego działania. Nawet jeśli pacjent czuje się lepiej, nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania leku Reagila, chyba że zaleci to lekarz, ponieważ objawy choroby mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią:

- ciężka reakcja alergiczna w postaci gorączki, obrzęku ust, twarzy, warg lub języka, duszności, świądu, wysypki, czasem ze spadkiem ciśnienia krwi. (*Rzadkie działania niepożądane*)
- jednocześnie: gorączka, pocenie się, sztywność mięśni i senność. Mogą to być objawy tzw. złośliwego zespołu neuroleptycznego. (*Działanie niepożądane o częstości nieznanej*)
- niewyjaśnione bóle mięśni, skurcze lub osłabienie mięśni. Mogą to być objawy uszkodzenia mięśni, co może powodować bardzo poważne zaburzenia nerek (*Rzadkie działania niepożądane*)
- objawy związane z zakrzepami krwi w żyłach, zwłaszcza nóg (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg). Zakrzepy mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc,

- powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. (*Działanie niepożądane o częstości nieznanej*)
- myśli lub uczucia związane z samookaleczaniem lub popełnieniem samobójstwa, próba samobójcza. (*Niezbyt częste działania niepożądane*)

#### Inne działania niepożądane

*Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- uczucie niepokoju i niezdolność spokojnego siedzenia
- parkinsonizm - stan charakteryzujący się występowaniem wielu różnych objawów, do których należą ograniczone lub powolne ruchy, spowolnione myślenie, szarpiące ruchy podczas zginania kończyn (objaw koła zębatego), szuranie nogami, drżenie, ograniczone lub brak mimiki twarzy, sztywność mięśni, ślinienie się

*Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)*

- lęk
- senność, trudności w zasypianiu, nietypowe sny, koszmary senne, lunatykowanie
- zawroty głowy
- mimowolne skręcające ruchy ciała i nieprawidłowa postawa
- zgrzytanie zębami lub nadmierne zaciskanie szczęki, ślinotok, utrzymujące się mruganie w reakcji na stukanie w czoło (nieprawidłowy odruch), zaburzenia ruchowe, zaburzenia ruchu języka (tzw. objawy pozapiramidowe)
- niewyraźne widzenie
- wysokie ciśnienie krwi
- szybkie, nieregularne bicie serca
- zmniejszony lub zwiększony apetyt
- nudności, wymioty, zaparcia
- zwiększenie masy ciała
- zmęczenie
- w badaniach laboratoryjnych stwierdzano następujące nieprawidłowości:
  - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
  - zwiększenie poziomu kinazy kreatynowej we krwi
  - zaburzenia ilości lipidów (na przykład cholesterolu i (lub) tłuszczu) we krwi

*Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)*

- depresja
- nagłe i poważne splątanie
- uczucie wirowania
- nieprzyjemny, nieprawidłowy zmysł dotyku
- senność, brak energii lub brak zainteresowania wykonywanymi pracami
- ruchy mimowolne, najczęściej języka lub twarzy. Mogą wystąpić po krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu leku.
- zmniejszenie lub zwiększenie pożądania seksualnego, problemy z erekcją
- podrażnienie oczu, wysokie ciśnienie w oku, słabe widzenie
- zaburzenia związane z akomodacją (dostosowaniem ostrości widzenia)
- niskie ciśnienie krwi
- nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowe impulsy nerwowe w sercu
- powolne, nieregularne tętno
- czkawka
- zgaga
- pragnienie
- ból podczas oddawania moczu
- nietypowo częste oddawanie moczu i oddawanie dużych ilości moczu

- swędzenie, wysypka
- cukrzyca
- w badaniach laboratoryjnych stwierdzano następujące nieprawidłowości:
  - nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
  - zwiększenie stężenia glukozy we krwi (cukru we krwi), zwiększona ilość barwnika żółciowego (bilirubiny) we krwi
  - niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)
  - zwiększenie liczby niektórych rodzajów białych krwinek
  - zmniejszenie stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi

*Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)*

- napad drgawkowy
- utrata pamięci, utrata mowy
- dyskomfort oczu przy jasnym świetle
- zmętnienie soczewki w oku prowadzące do zaburzeń widzenia (zaćma)
- trudności w połykaniu
- zmniejszony poziom niektórych typów białych krwinek, co powoduje większą podatność na infekcje
- niedoczynność tarczycy

*Działania niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

- zapalenie wątroby (ból w prawym nadbrzuszu, zażółcenie oczu i skóry, osłabienie, gorączka)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).<sup>\*</sup> Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Reagila**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po napisie "Termin ważności" i "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Reagila**

- Substancją czynną leku jest kariprazyna.  
Reagila, 1,5 mg: Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny w ilości odpowiadającej 1,5 mg kariprazyny.  
Reagila, 3 mg: Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny w ilości odpowiadającej 3 mg kariprazyny.

Reagila, 4,5 mg: Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny w ilości odpowiadającej 4,5 mg kariprazyny.

Reagila, 6 mg: Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek kariprazyny w ilości odpowiadającej 6 mg kariprazyny.

- Pozostałe składniki to:

Reagila, 1,5 mg, kapsułki twarde: preżelowana skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, czarny tusz (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek).

Reagila, 3 mg, kapsułki twarde: preżelowana skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, czerwień Allura AC (E 129), błękit brylantowy FCF (E 133), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna, czarny tusz (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek) (patrz również punkt 2 - Reagila, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, kapsułki twarde zawierają barwnik czerwień Allura AC (E 129)).

Reagila, 4,5 mg, kapsułki twarde: preżelowana skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, czerwień Allura AC (E 129), błękit brylantowy FCF (E 133), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna, biały tusz (szelak, tytanu dwutlenek (E 171), glikol propylenowy, simetikon) (patrz również punkt 2 - Reagila, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, kapsułki twarde zawierają barwnik czerwień Allura AC (E 129)).

Reagila, 6 mg, kapsułki twarde: preżelowana skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, błękit brylantowy FCF (E 133), czerwień Allura AC (E 129), tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, czarny tusz (szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy, potasu wodorotlenek). (patrz również punkt 2 - Reagila, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, kapsułki twarde zawierają barwnik czerwień Allura AC (E 129)).

### **Jak wygląda lek Reagila i co zawiera opakowanie**

- Reagila, 1,5 mg, kapsułki twarde: "rozmiar 4" (około 14,3 mm długości), twarda kapsułka żelatynowa z białym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 1.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.
- Reagila, 3 mg, kapsułki twarde: "rozmiar 4" (około 14,3 mm długości), twarda kapsułka żelatynowa z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 3”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.
- Reagila 4,5 mg kapsułki twarde: "rozmiar 4" (około 14,3 mm długości), twarda kapsułka żelatynowa z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem z białym nadrukiem „GR 4.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.
- Reagila, 6 mg, kapsułki twarde: "rozmiar 3" (około 15,9 mm długości), twarda kapsułka żelatynowa z fioletowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 6”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

Reagila, 1,5 mg i Reagila, 3 mg, kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach zawierających 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 lub 98 kapsułek twardych.

Reagila 4,5 mg i lek Reagila, 6 mg, kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach zawierających 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 lub 98 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 608 5301

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 664 128 4879

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

Recordati Ireland Limited  
Tel: + 353 21 4379400

#### **Slovenija**

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

**Ísland**

Recordati AB

Sími: +46 8 545 80 230 (Svíþjóð)

**Italia**

RECORDATI S.p.A.

Tel: + 39 02 487871

**Κύπρος**

C.G. PAPALOISOU LTD.

Τηλ: + 357 22 490305

**Latvija**

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67845338

**Slovenská republika**

Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 2 5020 5801

**Suomi/Finland**

Recordati AB

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

**Sverige**

Recordati AB

Tel: +46 8 545 80 230

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe i aktualne informacje na temat tego leku są dostępne po zeskanowaniu za pomocą smartfonu kodu QR zamieszczonego poniżej i na opakowaniu zewnętrznym.

Te same informacje są również dostępne na następującej stronie internetowej: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

“Kod QR zostanie uwzględniony”+ [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Reagila, 1.5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Reagila, 3 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Reagila, 4.5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
**Reagila, 6 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej**  
kariprazyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Reagila i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Reagila
3. Jak przyjmować lek Reagila
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Reagila
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Reagila i w jakim celu się go stosuje**

Reagila zawiera substancję czynną kariprazynę i należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi. Jest ona stosowana w leczeniu osób dorosłych chorych na schizofrenię.

Schizofrenia jest chorobą charakteryzującą się takimi objawami, jak słyszenie, widzenie lub odczuwanie rzeczy nieistniejących (omamy), podejrzliwość, błędne przekonania, chaotyczna mowa i niedostosowane zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Ludzie z tą chorobą mogą także odczuwać depresję, poczucie winy, lęk, napięcie lub wykazywać brak zdolności do podjęcia i wykonania planowanych działań, niechęć do mówienia, brak emocjonalnej reakcji na sytuację zwykle wywołującą emocje u innych osób.

### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Reagila**

#### **Kiedy nie stosować leku Reagila**

- jeśli pacjent ma uczulenie na kariprazynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane w leczeniu:
  - zapalenia wątroby wywołanego przez wirus zapalenia wątroby typu C (leki zawierające boceprewir i telaprewir)
  - zakażeń bakteryjnych (leki zawierające klarytromycynę, telitromycynę i nafcylinę)
  - gruźlicy (leki zawierające ryfampicynę)
  - zakażeń wirusem HIV (leki zawierające kobicystat, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, efawirenz i etrawirynę)
  - zakażeń grzybiczych (leki zawierające itrakonazol, pozakonazol i worykonazol)
  - zespołu Cushinga - gdy organizm produkuje nadmierne ilości kortyzolu (leki zawierające ketokonazol)

- depresji (leki ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i leki zawierające nefazodon)
- padaczki i napadów drgawkowych (leki zawierające karbamazepinę, fenobarbital i fenytoinę)
- senności (leki zawierające modafinil)
- wysokiego ciśnienia krwi w płucach (leki zawierające bosentan).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek myśli lub uczucia dotyczące samookaleczenia lub popełnienia samobójstwa. Myśli i zachowania samobójcze są bardziej prawdopodobne na początku leczenia;
- jeśli u pacjenta występuje jednocześnie: gorączka, pocenie się, przyspieszony oddech, sztywność mięśni lub senność (mogą to być objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego).

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Reagila lub w trakcie leczenia, zwłaszcza jeśli:

- u pacjenta w przeszłości lub w ostatnim czasie pojawił się niepokój ruchowy lub niezdolność do spokojnego siedzenia. Takie objawy mogą wystąpić na początku stosowania leku Reagila. Jeśli wystąpią, należy skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta w przeszłości lub w ostatnim czasie pojawiły się nieprawidłowe, mimowolne ruchy, najczęściej języka lub twarzy. Jeśli wystąpią, należy skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występują zaburzenia widzenia. Lekarz może zalecić wizytę u okulisty;
- u pacjenta występuje nieregularne bicie serca lub u członka jego rodziny stwierdzono nieregularne bicie serca w wywiadzie (w tym tzw. wydłużenie odstępu QT – widoczne w badaniu elektrokardiograficznym (EKG)), należy też powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, gdyż mogą one wywoływać lub nasilać te zmiany w zapisie EKG;
- u pacjenta występuje wysokie lub niskie ciśnienie krwi, choroby układu krążenia. W takim przypadku lekarz może regularnie kontrolować ciśnienie krwi pacjenta;
- u pacjenta występują zawroty głowy przy zmianie pozycji na stojącą z powodu spadku ciśnienia krwi, które mogą powodować omdlenia;
- u pacjenta występowały zakrzepy krwi lub u któregośkolwiek członka rodziny wystąpiły zakrzepy krwi, ponieważ stosowanie leków na schizofrenię związane jest z powstawaniem zakrzepów;
- stwierdzono udar w wywiadzie, zwłaszcza jeśli pacjent jest w podeszłym wieku lub jeśli znane są inne czynniki ryzyka wystąpienia udaru. W razie jakichkolwiek objawów udaru, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występuje demencja (utrata pamięci i innych zdolności umysłowych), zwłaszcza gdy pacjent jest w podeszłym wieku;
- u pacjenta występuje choroba Parkinsona;
- u pacjenta występuje cukrzyca lub czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość lub cukrzyca u któregośkolwiek członka rodziny). Lekarz będzie regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi, ponieważ jego poziom może zwiększyć w czasie stosowania leku Reagila. Objawy wysokiego stężenia cukru we krwi to nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększenie apetytu i uczucie osłabienia,
- drgawki w wywiadzie (napady drgawkowe) lub padaczka.

### Zwiększenie masy ciała

Stosowanie leku Reagila może powodować znaczne zwiększenie masy ciała, co może mieć wpływ na stan zdrowia pacjenta. Dlatego lekarz będzie regularnie kontrolował masę ciała pacjenta.

### **Dzieci i młodzież**

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z tej grupy.

### **Lek Reagila a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektórych leków nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem Reagila (patrz punkt "Kiedy nie stosować leku Reagila").

W czasie stosowania leku Reagila z innymi lekami może być konieczne dostosowanie dawki leku Reagila lub innych leków. Dotyczy to leków stosowanych w leczeniu:

- chorób serca (np. digoksyna, werapamil, diltiazem),
- zaburzeń krzepnięcia krwi (leki przeciwzakrzepowe (leki zapobiegające krzepnięciu krwi), np. dabigatran),
- infekcji bakteryjnych (np. erytromycyna),
- infekcji grzybiczych (np. flukonazol).

Lek Reagila należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami wpływającymi na funkcje psychiczne.

### **Stosowanie leku Reagila z jedzeniem, pić i alkoholem**

Podczas stosowania leku Reagila nie należy spożywać soku grejpfrutowego.

Należy unikać spożywania alkoholu podczas stosowania leku Reagila.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Reagila. Nawet po zakończeniu leczenia, przez co najmniej 10 tygodni, należy stosować antykoncepcję. Wynika to z faktu, że lek pozostaje w organizmie jeszcze przez jakiś czas po przyjęciu ostatniej dawki.

#### Ciąża

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej.

Jeśli lekarz zdecyduje, że należy przyjmować ten lek podczas ciąży, to stan zdrowia dziecka po porodzie będzie regularnie kontrolowany. U noworodków matek, które stosowały ten lek w ostatnim trymestrze (ostatnie trzy miesiące) ciąży mogą wystąpić następujące objawy:

- drżenie, sztywność i (lub) osłabienie mięśni, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem oraz trudności w karmieniu.

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

#### Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią, jeśli pacjentka przyjmuje lek Reagila, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka. Należy zapytać lekarza o poradę.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Istnieje niewielkie lub umiarkowane ryzyko, że lek ten może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić senność, zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4). Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, zanim pacjent nie upewni się, że ten lek nie wpływa na niego w negatywny sposób.

### **Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Reagila zawierają sód**

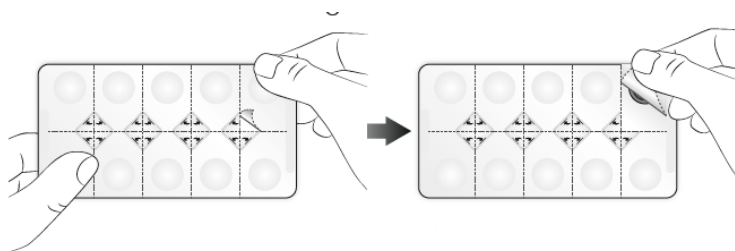
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”

## **3. Jak przyjmować Reagila**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 mg raz na dobę, doustnie. Następnie lekarz może stopniowo dostosowywać dawkę, zmieniając ją o 1,5 mg, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 6 mg raz na dobę.

Lek Reagila należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze, z pokarmem lub bez pokarmu. Nie należy otwierać blistera, aż do momentu podania. Należy oderwać pojedynczą tabletkę z całego blistera wzdłuż perforowanej linii i odkleić folię z blistera, aby odsłonić tabletkę. Nie należy wyciskać tabletki przez folię, ponieważ można w ten sposób uszkodzić tabletkę.



Natychmiast po otwarciu blistera, należy wyjąć tabletkę suchymi palcami i umieścić całą tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej na języku. Tabletkę ulega szybkiemu rozpadowi w ślinie. Nie należy żuć ani połykać tabletki w całości, ale poczekać, aż rozpuści się w ustach. Alternatywnie można rozpuścić tabletkę w wodzie i wypić powstałą zawiesinę. W takim przypadku zawartość szklanki należy dokładnie wymieszać, aby uniknąć osadzania się nierozpuszczonych pozostałości na szkle.

Jeśli pacjent przed rozpoczęciem stosowania leku Reagila przyjmował inny lek przeznaczony do leczenia schizofrenii, lekarz zdecyduje, czy odstawić wcześniejszy lek stopniowo, czy natychmiast, oraz jak dostosowywać dawki leku Reagila. Lekarz poinformuje także pacjenta, jak należy postępować w przypadku zmiany leku Reagila na inny lek.

#### Pacjenci z zaburzeniami nerek lub wątroby

Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia nerek lub wątroby, lek Reagila może okazać się dla niego nieodpowiedni. Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz wybierze odpowiednią dawkę w zależności od potrzeb pacjenta.

Leku Reagila nie należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku z demencją (utrata pamięci).

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Reagila**

W razie przyjęcia większej dawki leku Reagila niż zalecił to lekarz lub w przypadku pomyłkowego zażycia tego leku przez dziecko, należy skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala i zabrać ze sobą opakowanie leku. Mogą wystąpić zawroty głowy z powodu niskiego ciśnienia krwi lub nietypowe bicie serca, pacjent może odczuwać senność, zmęczenie lub wykonywać nietypowe ruchy ciała i mieć trudności ze stanieniem lub chodzeniem.

#### **Pominięcie zastosowania leku Reagila**

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i kontynuować przyjmowanie leku, tak jak zazwyczaj.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie pominięcia dwóch lub więcej dawek leku, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Przerwanie stosowania leku Reagila**

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku, utraci efekty jego działania. Nawet jeśli pacjent czuje się lepiej, nie należy zmieniać dawki ani przerywać stosowania leku Reagila, chyba że zaleci to lekarz, ponieważ objawy choroby mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

#### 4.     **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią:

- ciężka reakcja alergiczna w postaci gorączki, obrzęku ust, twarzy, warg lub języka, duszności, świądu, wysypki, czasem ze spadkiem ciśnienia krwi. (*Rzadkie działania niepożądane*)
- jednocześnie: gorączka, pocenie się, sztywność mięśni i senność. Mogą to być objawy tzw. złośliwego zespołu neuroleptycznego. (*Działanie niepożądane o częstości nieznanej*)
- niewyjaśnione bóle mięśni, skurcze lub osłabienie mięśni. Mogą to być objawy uszkodzenia mięśni, co może powodować bardzo poważne zaburzenia nerek (*Rzadkie działania niepożądane*)
- objawy związane z zakrzepami krwi w żyłach, zwłaszcza nóg (objawy obejmują obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg). Zakrzepy mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. (*Działanie niepożądane o częstości nieznanej*)
- myśli lub uczucia związane z samookaleczaniem lub popełnieniem samobójstwa, próba samobójcza. (*Niezbyt częste działania niepożądane*)

#### Inne działania niepożądane

*Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)*

- uczucie niepokoju i niezdolność spokojnego siedzenia
- parkinsonizm - stan charakteryzujący się występowaniem wielu różnych objawów, do których należą ograniczone lub powolne ruchy, spowolnione myślenie, szarpiące ruchy podczas zginania kończyn (objaw koła zębatego), szuranie nogami, drżenie, ograniczone lub brak mimiki twarzy, sztywność mięśni, ślinienie się

*Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)*

- lęk
- senność, trudności w zasypianiu, nietypowe sny, koszmary senne, lunatykowanie
- zawroty głowy
- mimowolne skręcające ruchy ciała i nieprawidłowa postawa
- zgrzytanie zębami lub nadmierne zaciskanie szczęki, ślinotok, utrzymujące się mruganie w reakcji na stukanie w czoło (nieprawidłowy odruch), zaburzenia ruchowe, zaburzenia ruchu języka (tzw. objawy pozapiramidowe)
- niewyraźne widzenie
- wysokie ciśnienie krwi
- szybkie, nieregularne bicie serca
- zmniejszony lub zwiększony apetyt
- nudności, wymioty, zaparcia
- zwiększenie masy ciała
- zmęczenie
- w badaniach laboratoryjnych stwierdzano następujące nieprawidłowości:
  - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
  - zwiększenie poziomu kinazy kreatynowej we krwi

- zaburzenia ilości lipidów (na przykład cholesterolu i (lub) tłuszczu) we krwi

*Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)*

- depresja
- nagłe i poważne splątanie
- uczucie wirowania
- nieprzyjemny, nieprawidłowy zmysł dotyku
- senność, brak energii lub brak zainteresowania wykonywanymi pracami
- ruchy mimowolne, najczęściej języka lub twarzy. Mogą wystąpić po krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu leku.
- zmniejszenie lub zwiększenie pożądania seksualnego, problemy z erekcją
- podrażnienie oczu, wysokie ciśnienie w oku, słabe widzenie
- zaburzenia związane z akomodacją (dostosowaniem ostrości widzenia)
- niskie ciśnienie krwi
- nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowe impulsy nerwowe w sercu
- powolne, nieregularne tętno
- czkawka
- zgaga
- pragnienie
- ból podczas oddawania moczu
- nietypowo częste oddawanie moczu i oddawanie dużych ilości moczu
- swędzenie, wysypka
- cukrzyca
- w badaniach laboratoryjnych stwierdzano następujące nieprawidłowości:
  - nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
  - zwiększenie stężenia glukozy we krwi (cukru we krwi), zwiększona ilość barwnika żółciowego (bilirubiny) we krwi
  - niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych)
  - zwiększenie liczby niektórych rodzajów białych krwinek
  - zmniejszenie stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi

*Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)*

- napad drgawkowy
- utrata pamięci, utrata mowy
- dyskomfort oczu przy jasnym świetle
- zmętnienie soczewki w oku prowadzące do zaburzeń widzenia (zaćma)
- trudności w połykaniu
- zmniejszony poziom niektórych typów białych krwinek, co powoduje większą podatność na infekcje
- niedoczynność tarczycy

*Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

- zapalenie wątroby (ból w prawym nadbrzuszu, zażółcenie oczu i skóry, osłabienie, gorączka)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).<sup>\*</sup> Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Reagila**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po napisie "Termin ważności" i "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać tabletki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Reagila**

- Substancją czynną leku jest kariprazyna.  
Reagila, 1,5 mg: Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 1,5 mg kariprazyny.  
Reagila, 3 mg: Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 3 mg kariprazyny.  
Reagila, 4,5 mg: Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 4,5 mg kariprazyny.  
Reagila, 6 mg: Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 6 mg kariprazyny.

- Pozostałe składniki to:

Mannitol (E 421), skrobia kukurydziana, karboksymetyloskrobia sodowa typu A, kwas jabłkowy (E 296), fumaran stearylu sodu (E 485), krzemu dwutlenek (E 551) (patrz również punkt 2 – Reagila tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierają sól)

### **Jak wygląda lek Reagila i co zawiera opakowanie**

- Reagila, 1,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Biała lub prawie biała, trójkątna, obustronnie wypukła tabletka. Średnica tabletki wynosi ok. 8 mm a grubość ok. 3-4 mm. Na jednej stronie jest grawer „C2”, druga strona jest bez graweru.
- Reagila, 3 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka. Średnica tabletki wynosi 7 mm a grubość ok. 3-4 mm. Na jednej stronie jest grawer „C3”, druga strona jest bez graweru.
- Reagila 4,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Biała lub prawie biała, kwadratowa, obustronnie wypukła tabletka. Średnica tabletki wynosi ok. 7 mm a grubość ok. 3-4 mm. Na jednej stronie jest grawer „C4”, druga strona jest bez graweru.
- Reagila, 6 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: Biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletka. Szerokość tabletki wynosi 5 mm, długość 8,5 mm a grubość ok. 3-4 mm. Na jednej stronie jest grawer „C1”, druga strona jest bez graweru.

Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są dostępne w opakowaniach zawierających 28 lub 30 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Data ostatniej aktualizacji ulotki:

## Inne źródła informacji

Szczegółowe i aktualne informacje na temat tego leku są dostępne po zeskanowaniu za pomocą smartfonu kodu QR zamieszczonego poniżej i na opakowaniu zewnętrznym.  
Te same informacje są również dostępne na następującej stronie internetowej: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

“Kod QR zostanie uwzględniony”+ [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.