

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 1,5 mg.

### Reagila 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 3 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0003 mg červeně Allura AC (E129).

### Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 4,5 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0008 mg červeně Allura AC (E129).

### Reagila 6 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 6 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 0,0096 mg červeně Allura AC (E129)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

### Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky

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

### Reagila 3 mg tvrdé tobolky

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

#### Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky

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

#### Reagila 6 mg tvrdé tobolky

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

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Reagila je indikovaný k léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

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

#### *Přechod z jiného antipsychotika na kariprazin*

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

#### *Přechod z kariprazinu na jiné antipsychotikum*

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5-9) není třeba žádná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost kariprazinu nebyly hodnoceny u pacientů s těžkou

poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 10-15). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se použití kariprazinu nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Starší osoby*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sebevražedné myšlenky a chování

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

#### Akatizie, neklid

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

#### Tardivní dyskineze

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

#### Parkinsonova choroba

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

## Oční symptomy/katarakta

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

## Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

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

## Záchvaty a křeče

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

## Starší pacienti s demencí

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

## Riziko cerebrovaskulárních příhod

V randomizované placebem kontrolované studii s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus vzniku zvýšeného rizika není známý. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik nebo u jiné populace pacientů. Kariprazin se má používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

## Kardiovaskulární onemocnění

### *Změny krevního tlaku*

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

### *Změny na EKG*

U pacientů léčených antipsychotiky může dojít k prodloužení intervalu QT.

V klinických studiích navržených za účelem hodnocení prodloužení intervalu QT nebylo u kariprazinu v porovnání s placebem detekováno prodloužení intervalu QT (viz bod 5.1). Z klinických studií s kariprazinem bylo hlášeno jen několik nezávažných případů prodloužení intervalu QT (viz bod 4.8). Proto je třeba kariprazin používat s opatrností u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů s prodloužením intervalu QT v rodinné anamnéze a u pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které mohou prodloužení intervalu QT vyvolat (viz bod 5.1).

### *Venózní tromboembolismus (VTE)*

V souvislosti s užíváním antipsychotik byly hlášeny případy venózního tromboembolismu. Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často projevují získané rizikové faktory pro VTE, mají být zjištěny

všechny možné rizikové faktory pro VTE před léčbou kariprazinem a během ní a mají být provedena preventivní opatření.

### Hyperglykemie a diabetes mellitus

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

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí po dobu užívání kariprazinu a ještě alespoň 10 týdnů po ukončení léčby používat velmi účinnou antikoncepci (viz body 4.5 a 4.6). Ženy, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, mají přidat ještě jako sekundární bariérovou metodu.

### Změny tělesné hmotnosti

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

### Pomocné látky

Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E129), která může způsobovat alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Možnost ovlivnění účinku kariprazinu jinými léčivými přípravky

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

#### *Inhibitory CYP3A4*

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

Vzhledem k dlouhému poločasu aktivních složek kariprazinu je možný během dlouhodobého současného podávání další nárůst expozice celkovému kariprazinu. Proto je současné podávání kariprazinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevir, klarithromycin, kobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol, diltiazem, erythromycin, flukonazol, verapamil) kontraindikováno (viz bod 4.3). Je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitového džusu.

#### *Induktory CYP3A4*

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

#### *Inhibitory CYP2D6*

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

### Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

### *Inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)*

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

### *Hormonální antikoncepce*

V současné době není známo, zda kariprazin může snížit účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, a proto je třeba u žen, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, přidat ještě jako sekundární bariérovou metodu.

### Farmokodynamické interakce

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku je třeba informovat o tom, že se mají během užívání přípravku Reagila vyvarovat otěhotnění. Pacientky ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě alespoň 10 týdnů po užití poslední dávky přípravku Reagila vysoce účinné antikoncepční metody. V současné době není známo, zda kariprazin může snížit účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, a proto je třeba u žen, které používají systémově působící hormonální antikoncepci, přidat bariérovou metodu (viz bod 4.5).

### Těhotenství

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

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

U novorozenců, kteří byli vystaveni antipsychotikům (včetně kariprazinu) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků zahrnujících extrapyramidové a/nebo abstinenční příznaky, které se mohou po porodu lišit v závažnosti a délce trvání. Byly hlášeny případy agitace, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, dechové tísně nebo potíží při kojení. Závažnost těchto komplikací se lišila; zatímco v některých případech symptomy samy odezněly, v jiných případech si u novorozenců vyžádaly ošetření na jednotce intenzivní péče a prodloužení hospitalizace. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

##### **Nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů se schizofrenií**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math> až <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy krve a lymfatického systému			Anemie Eosinofilie	Neutropenie	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			Pokles hladiny thyreostimulačního hormonu v krvi	Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení chuti k jídlu Zvýšení chuti k jídlu Dyslipidemie	Abnormální hladina sodíku v krvi Zvýšení hladiny glukosy v krvi Diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy		Poruchy spánku <sup>1</sup> Anxieta	Sebevražedné chování Delirium Deprese Snížení libida Zvýšení libida Erektilní dysfunkce		
Poruchy nervového systému	Akatizie <sup>2</sup> Parkinsonismus <sup>3</sup>	Sedace Závrat <sup>7</sup> Dystonie <sup>4</sup> Jiná	Letargie Dysestezie Dyskineze <sup>6</sup> Tardivní	Záchvaty/Konvulze Amnézie Afázie	Neuroleptický maligní syndrom



		extrapyramidová onemocnění a abnormální pohybové poruchy <sup>5</sup>	dyskineze		
Poruchy oka		Rozmazané vidění	Podráždění oka Zvýšení intraokulárního tlaku Porucha akomodace Snížená ostrost vidění	Fotofobie Katarakta	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Srdeční poruchy		Tachyarytmie	Srdeční poruchy vedení Bradyarytmie Prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu Abnormální vlna T na elektrokardiogramu		
Cévní poruchy		Hypertenze	Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Singultus		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea Obstipace Zvracení	Gastroezofageální refluxní choroba	Dysfagie	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů	Zvýšení bilirubinu v krvi		Toxická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pruritus Vyrážka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi		Rabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie Polakisurie		
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Syndrom z vysazení léku u novorozence (viz bod 4.6)
Celkové poruchy a reakce v místě		Únava	Žízeň		

aplikace					
----------	--	--	--	--	--

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

<sup>2</sup>Akatizie: akatizie, psychomotorická hyperaktivita, neklid

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

<sup>4</sup>Dystonie: blefarospasmus, dystonie, svalové napětí, oromandibulární dystonie, tortikolis, trismus

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

<sup>6</sup>Dyskineze: choreoatetóza, dyskineze, grimasování, okulogyrická krize, protruze jazyka

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Opacita čočky/katarakta*

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

### *Extrapyramidové symptomy (EPS)*

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

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

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

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

### *Venózní tromboembolismus (VTE)*

V souvislosti s antipsychotiky byly hlášeny případy venózního tromboembolismu včetně případů plicního embolismu a hluboké žilní trombózy - frekvence není známa.

### *Zvýšení jaterních transamináz*

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

### *Změny tělesné hmotnosti*

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

#### *Prodloužení intervalu QT*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

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

### Postup při předávkování

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

Pro kariprazin neexistuje specifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

## Mechanismus účinku

Mechanismus účinku kariprazinu není zcela známý. Nicméně terapeutický účinek kariprazinu může být zprostředkovaný kombinací částečného agonistického působení na dopaminové receptory D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (hodnoty Ki 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v daném pořadí) a serotoninové receptory 5-HT<sub>1A</sub> (hodnoty Ki 1,4-2,6 nM) a antagonistického působení na serotoninové receptory 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> a histaminové H<sub>1</sub> receptory (hodnoty Ki 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v daném pořadí). Afinita kariprazinu k serotoninovým receptorům 5-HT<sub>2C</sub> a k adrenergním α<sub>1</sub> receptorům je nízká (hodnoty Ki 134 nM a 155 nM, v daném pořadí). Kariprazin nemá zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům (IC<sub>50</sub> > 1 000 nM). Dva hlavní aktivní metabolity, desmethyl-kariprazin a didesmethyl-kariprazin, mají *in vitro* podobnou vazbu na receptory a funkční profil jako mateřská látka.

## Farmakodynamické účinky

Neklinické studie *in vitro* ukázaly, že kariprazin při farmakologicky účinných dávkách obsazuje receptory D<sub>3</sub> v podobném rozsahu jako receptory D<sub>2</sub>. U pacientů se schizofrenií při použití dávek kariprazinu v terapeutickém rozmezí po dobu 15 dní bylo obsazování dopaminových receptorů D<sub>2</sub> a D<sub>3</sub> v mozku (s přednostním obsazováním v oblastech s vyšší expresí D<sub>3</sub>) závislé na dávce.

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

## Klinická účinnost

### *Účinnost při krátkodobém používání*

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

Výsledky primárního cílového parametru účinnosti jsou shrnuty v tabulce 1 níže. Výsledky sekundárního cílového parametru účinnosti (CGI) a doplňkových cílových parametrů účinnosti podporovaly primární cílový parametr účinnosti.

**Tabulka 1. Změny celkového skóre PANNS od výchozího stavu do 6. týdne ve studiích akutních exacerbací schizofrenie - ITT populace**

	<i>Průměrná hodnota výchozího stavu ± SD</i>	<i>Změna průměrné hodnoty LS (SE)</i>	<i>Změna při léčbě oproti placebo (95% CI)</i>	<i>P-hodnota</i>
--	--	---------------------------------------	--	------------------

<b>Celkové PANSS (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n=711)</b>				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/den	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	<b>0,0017</b>
Kariprazin 3 mg/den	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	<b>0,0013</b>
Kariprazin 4,5 mg/den	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	<b>&lt; 0,0001</b>
Risperidon 4 mg/den	98,1 ± 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 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/den	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	<b>0,0044</b>
Kariprazin 6 mg/den	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	<b>&lt; 0,0001</b>
Aripiprazol 10 mg/den	95,6 ± 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)	—	—
Kariprazin 3 až 6 mg/den	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	<b>0,0029</b>
Kariprazin 6 až 9 mg/den	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	<b>&lt; 0,0001</b>

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

\* v porovnání s placebem

#### *Účinnost při dlouhodobém používání*

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

#### *Účinnost na převládající negativní symptomy u schizofrenie*

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

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

Ve skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo zjištěno statisticky významné zlepšení u změny z výchozího stavu pro primární parametr účinnosti, skóre škály PANNS pro negativní symptomy (PANNS-FSNS) (p<0,001). Nicméně od 14 týdne dále byl pozorovaný statisticky významný rozdíl (p=0,002) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem (tabulka 2). Ve

skupinách pacientů léčených kariprazinem i risperidonem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení ve změně oproti výchozí hodnotě u sekundárního parametru účinnosti, v celkovém skóre ve škále osobní a sociální výkonnosti (PSP, Personal and Social Performance) ( $p < 0,001$ ). Nicméně statisticky významný rozdíl ( $p < 0,001$ ) ve prospěch kariprazinu ve srovnání s risperidonem byl pozorovaný od 10. týdne dále (*tabulka 2*). Rozdíly v hodnocení celkového klinického dojmu – ve škále závažnost ( $p = 0,005$ ) a zlepšení ( $p < 0,001$ ), stejně jako ve škále PANSS-FSNS (PANSS FSNS  $\geq 30\%$  zlepšení ve 26. týdnu;  $p = 0,003$ ) podporují nálezy v oblasti primárních a sekundárních parametrů účinnosti.

**Tabulka 2** Souhrn výsledků studie RGH-188-005

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

LS mean = průměrná hodnota metodou nejmenších čtverců

CfB (change from baseline) = změna od výchozí hodnoty

### *Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s kariprazinem u pediatrické populace. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

Kariprazin je možné podávat s jídlem nebo bez jídla.

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

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

Nezměněný kariprazin se vylučuje v 1,2 % dávky v moči a v 3,7 % dávky ve stolici.

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

### Linearita

Po opakovaném podání se plasmatická expozice kariprazinu a jeho dvěma hlavními metabolity, desmethyl-kariprazinu (DCAR) a didesmenthyl-kariprazinu (DDCAR), v terapeutickém rozmezí 1,5 mg až 6 mg přímo úměrně zvyšuje.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater (Child-Pughova třída A a B) byla provedena dvoudílná studie (jednorázová dávka kariprazinu 1 mg [část A] a denní dávka kariprazinu 0,5 mg po

dobu 14 dní [část B]). Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater měli po jednorázové dávce kariprazinu 1 mg nebo po dávce 0,5 mg po dobu 14 dní přibližně až o 25 % vyšší expozici kariprazinu ( $C_{max}$  a AUC) a přibližně až o 45 % nižší expozici hlavním aktivním metabolitům, desmethyl-kariprazinu a didesmethyl-kariprazinu, ve srovnání se zdravými jedinci. Expozice (AUC a  $C_{max}$ ) všem aktivním složkám (CAR+DCAR+DDCAR) po opakovaném podání kariprazinu se ve srovnání se zdravými subjekty, a když byly vzaty v úvahu nevázané + vázané koncentrace, snížila u lehké poruchy jater o 21-22 % a u středně těžké poruchy jater o 13-15 %, zatímco u celkové nevázané složky bylo vypočítáno snížení o 12-13 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a zvýšení o 20-25 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Kariprazin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) (viz bod 4.2).

#### *Věk, pohlaví a rasa*

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

#### *Kuřáctví*

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

#### Potenciál kariprazinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

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

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

U samic potkanů bylo pozorované snížení fertility a indexu početí při klinicky významných expozicích na základě  $mg/m^2$  plochy povrchu těla. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu samců při expozicích dosahujících až 4,8 násobku klinické expozice při MRHD.



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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Magnesium-stearát

#### Tobolka 1,5 mg

Oxid titaničitý (E171)  
Želatina

#### Tobolka 3 mg

Červeň Allura AC (E129)  
Brilantní modř FCF (E133)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E121)  
Želatina

#### Tobolka 4,5 mg

Červeň Allura AC (E129)  
Brilantní modř FCF (E133)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Želatina

#### Tobolka 6 mg

Brilantní modř FCF (E133)  
Červeň Allura AC (E129)  
Oxid titaničitý (E171)  
Želatina

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

Šelak  
Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol  
Hydroxid draselný

Inkoust (bílý: tobolky 4,5 mg)

Šelak  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný  
Simetikon

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Reagila 1,5 mg a Reagila 3 mg tvrdé tobolky

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

Reagila 4,5 mg a Reagila 6 mg tvrdé tobolky

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/17/1209/001-040

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

13. července 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 1,5 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 1,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 3 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 3 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E129). Viz příbalová informace pro další údaje.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 3 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 3 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 4,5 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E129). Viz příbalová informace pro další údaje.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 4,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Reagila 6 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 6 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také červeň Allura AC (E129). Viz příbalová informace pro další údaje.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Vložený QR kód  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

reagila 6 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Reagila 6 mg tvrdé tobolky  
cariprazinum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky**

**Reagila 3 mg tvrdé tobolky**

**Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky**

**Reagila 6 mg tvrdé tobolky**

cariprazinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

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

### Co naleznete v této příbalové informaci

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

#### 1. Co je přípravek Reagila a k čemu se používá

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

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

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

##### Neužívejte přípravek Reagila:

- jestliže jste alergický(á) na kariprazin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte přípravky k léčbě:
  - zánětu jater způsobeného virem hepatitidy C (přípravky obsahující boceprevir a telaprevir)
  - bakteriálních infekcí (přípravky obsahující klarithromycin, telithromycin, erythromycin a nafcilin)
  - tuberkulózy (přípravky obsahující rifampicin)
  - infekce HIV (přípravky obsahující kobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, efavirenz a etravirin)

- plísňových infekcí (přípravky obsahující itrakonazol, posakonazol, vorikonazol a flukonazol)
- Cushingova syndromu - kdy tělo produkuje nadměrné množství kortizolu (přípravky obsahující ketokonazol)
- deprese (léčba rostlinným přípravkem obsahujícím třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) a přípravky obsahujícími nefazodon)
- epilepsie a křeč (přípravky obsahující karbamazepin, fenobarbital a fenytoin)
- srdečních onemocnění (přípravky obsahující diltiazem a verapamil)
- spavosti (přípravky obsahující modafinil)
- vysokého krevního tlaku v plicích (přípravky obsahující bosentan).

### **Upozornění a opatření**

Informujte okamžitě svého lékaře:

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

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

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

### Zvýšení tělesné hmotnosti

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

### Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Reagila po dobu alespoň dalších 10 týdnů po ukončení léčby užívat/používat velmi účinnou antikoncepci. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, musíte také používat tzv. bariérovou metodu (např. kondom nebo diafragma). (Viz bod těhotenství a kojení).

## **Děti a dospívající**

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

## **Další léčivé přípravky a přípravek Reagila**

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

Užívání přípravku Reagila s některými jinými přípravky může vyžadovat přizpůsobení dávky přípravku Reagila nebo jiného přípravku. Patří sem přípravky používané k léčbě onemocnění srdce obsahující digoxin, přípravky na ředění krve obsahující dabigatran, nebo přípravky ovlivňující mentální funkce.

Pokud užíváte hormonální antikoncepci, je třeba používat také tzv. bariérovou metodu (viz bod „Těhotenství a kojení“ níže).

## **Přípravek Reagila s jídlem, pitím a alkoholem**

Během užívání přípravku Reagila nesmíte pít grapefruitový džus.

Během užívání přípravku Reagila je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu.

## **Těhotenství a kojení**

### Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby přípravkem Reagila užívat/používat účinnou antikoncepci. I po ukončení léčby musí užívat/používat antikoncepci po dobu dalších 10 týdnů po poslední dávce přípravku Reagila. Je to proto, že lék zůstane přítomný v těle ještě nějakou dobu po užití poslední dávky. Pokud užíváte hormonální antikoncepci, musíte také používat tzv. bariérovou metodu (např. kondom nebo diafragmu). Požádejte svého lékaře o radu ohledně vhodných možností antikoncepce.

### Těhotenství

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

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

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

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

### Kojení

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

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

## **Tvrdé tobolky přípravku Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg obsahují červeň Allura AC (E129).**

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

### 3. Jak se přípravek Reagila užívá

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

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

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

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

#### Pacienti s problémy s ledvinami nebo s játry

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

#### Starší pacienti

Váš lékař pečlivě vybere vhodnou dávku, kterou potřebujete.

Přípravek Reagila se nesmí používat u starších pacientů s demencí (ztráta paměti).

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

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

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Reagila**

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

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

Pokud zapomenete užít dvě nebo více dávek, kontaktujte svého lékaře.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Reagila**

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

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

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

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

- závažná alergická reakce, která se projevuje jako horečka, otok úst, obličeje, rtů nebo jazyka, dušnost, svědění, kožní vyrážka a někdy i pokles krevního tlaku. (*Vzácný nežádoucí účinek.*)
- kombinace horečky, pocení, svalové ztuhlosti a ospalosti nebo spavosti. Mohou to být známky tak zvaného neuroleptického maligního syndromu. (*Nežádoucí účinek s neznámou frekvencí výskytu.*)

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

### Další nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

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

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

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

- záchvaty
- ztráta paměti, ztráta řeči
- nepříjemný pocit v oku při jasném světle
- zakalení oční čočky vedoucí ke snížení vidění (katarakta, šedý zákal)
- problémy s polykáním
- snížení hladiny určitého typu bílých krvinek , které Vás může učinit náchylnějším k infekcím
- snížení funkce štítné žlázy

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

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

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

### **5. Jak přípravek Reagila uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Reagila obsahuje**

- Léčivou látkou je cariprazinum.  
Reagila 1,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 1,5 mg.

Reagila 3 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 3 mg.

Reagila 4,5 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 4,5 mg.

Reagila 6 mg: Jedna tvrdá tobolka obsahuje cariprazini hydrochloridum odpovídající cariprazinum 6 mg.

- Dalšími složkami jsou:

Reagila 1,5 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, oxid titaničitý (E171), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol, hydroxid draselný)

Reagila 3 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, červeň Allura AC (E129), brilantní modř FCF (E133), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol, hydroxid draselný)

Reagila 4,5 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, červeň Allura AC (E129), brilantní modř FCF (E133), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), želatina, bílý inkoust (šlak, oxid titaničitý (E171), propylenglykol, simetikon)

Reagila 6 mg tvrdé tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, brilantní modř FCF (E133), červeň Allura AC (E129), oxid titaničitý (E171), želatina, černý inkoust (šlak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol, hydroxid draselný)

### **Jak přípravek Reagila vypadá a co obsahuje toto balení**

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

Tobolky jsou zabaleny v průhledném tvrdém PVC/PE/PVDC blistru tepelně zataveném s tvrdou hliníkovou fólií. Blistry jsou zabalené v papírové krabičce.

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť  
Maďarsko

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

**België/Belgique/Belgien**

Orphan Europe Benelux BVBA  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Orphan Europe Nordic AB  
Tlf: +46 8 545 80 230 (Sverige)

**Deutschland**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

**Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 608 5301

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Recordati Ireland Limited  
Tel: + 353 21 4379400

**Ísland**

Orphan Europe Nordic AB  
Sími: +46 8 545 80 230 (Svíþjóð)

**Italia**

RECORDATI S.p.A.

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Orphan Europe Benelux BVBA  
Tél/Tel: + 32 2 46101 36 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Orphan Europe Benelux BVBA  
Tel: + 32 2 46101 36 (België)

**Norge**

Orphan Europe Nordic AB  
Tlf: + 46 8 545 80 230 (Sverige)

**Österreich**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470 (Deutschland)

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orphan Europe Nordic AB



Tel: + 39 02 487871

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Orphan Europe Nordic AB  
Tel: +46 8 545 80 230

**Latvija**

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné a aktualizované informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici po sejmutí QR kódu umístěného níže a na vnějším obalu za pomoci chytrého telefonu. Stejně informace jsou rovněž dostupné na webové stránce: [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

QR kód + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

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