

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reagila 1,5 mg capsule  
Reagila 3 mg capsule  
Reagila 4,5 mg capsule  
Reagila 6 mg capsule

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Reagila 1,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 1,5 mg.

### Reagila 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 3 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0003 mg.

### Reagila 4,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 4,5 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0008 mg.

### Reagila 6 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 6 mg.

### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0096 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

### Reagila 1,5 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare alb opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 1.5” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

### Reagila 3 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 3” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

#### Reagila 4,5 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare verde opac, gravate cu „GR 4.5” pe corpul capsulei, cu cerneală albă. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

#### Reagila 6 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 3 (lungime de aproximativ 15,9 mm), cu capac de culoare violet opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 6” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Reagila este indicat pentru tratamentul schizofreniei la pacienți adulți.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza inițială recomandată de cariprazină este de 1,5 mg, administrată o dată pe zi. Ulterior, doza poate fi crescută lent, cu câte 1,5 mg, la nevoie, până la o doză maximă de 6 mg pe zi. Doza minimă eficace trebuie menținută conform raționamentului clinic al medicului curant. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al cariprazinei și al metaboliților săi activi, modificările dozei nu vor fi reflectate pe deplin în plasmă timp de câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați în privința reacțiilor adverse și a răspunsului la tratament timp de câteva săptămâni de la inițierea tratamentului cu cariprazină și după fiecare modificare a dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Trecerea de la un alt antipsihotic la cariprazină*

Atunci când se trece de la un alt antipsihotic la cariprazină trebuie luată în considerare stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, cu întreruperea treptată a tratamentului anterior în timpul inițierii tratamentului cu cariprazină.

#### *Trecerea de la cariprazină la un alt antipsihotic*

Atunci când se trece de la cariprazină la un alt antipsihotic nu este necesară stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, tratamentul cu noul antipsihotic trebuie inițiat cu doza cea mai mică în timp ce tratamentul cu cariprazină este întrerupt. Trebuie luată în considerare reducerea concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei și metaboliților săi activi cu 50% în aproximativ o săptămână (vezi pct. 5.2).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ )  $\geq 30$  ml/min și  $< 89$  ml/min). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor

Child-Pugh între 5-9). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh între 10-15). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Datele disponibile privind pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani tratați cu cariprazină nu sunt suficiente pentru a stabili dacă răspunsul lor la tratament diferă de cel al pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2). Stabilirea dozei la un pacient în vârstă trebuie făcută cu mai multă prudență.

#### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt date disponibile.

#### Mod de administrare

Reagila se administrează pe cale orală, o dată pe zi, la aceeași oră, împreună cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Idei și comportament suicidar

Posibilitatea comportamentului suicidar (idei suicidare, tentativă de suicid și suicid finalizat) este inerentă în afecțiunile psihotice și, în general, acest tip de comportament este raportat la scurt timp după inițierea sau modificarea tratamentului antipsihotic. Tratamentul cu medicamente antipsihotice trebuie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

#### Acatizie, neliniște

Acatizia însoțită de neliniște este o reacție adversă care apare frecvent la administrarea medicamentelor antipsihotice. Acatizia este o tulburare de mișcare caracterizată printr-o senzație de neliniște interioară și necesitate imperioasă de a fi în continuă mișcare, precum și prin acțiuni cum sunt balansare în timpul ortostatismului sau în poziție șezândă, ridicare a picioarelor ca și cum ar merge pe loc și încrucișare și descrușișare a picioarelor în poziție șezândă. Deoarece cariprazina cauzează acatizie însoțită de neliniște, trebuie utilizată cu prudență la pacienții care prezintă predispoziție sau prezintă deja simptome de acatizie. Acatizia apare precoce în timpul tratamentului. Ca urmare, este importantă monitorizarea cu atenție în prima etapă a tratamentului. Prevenția include creșterea treptată și lentă a dozei; măsurile de tratament includ scăderea treptată lentă a dozei de cariprazină sau tratamentul simptomelor extrapiramidale. Doza poate fi modificată pe baza răspunsului individual și a tolerabilității (vezi pct. 4.8).

#### Diskinezie tardivă

Diskinezia tardivă este un sindrom care constă în mișcări involuntare, potențial ireversibile, ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței, care pot apare la pacienții care urmează tratament cu antipsihotice. Dacă la un pacient tratat cu cariprazină apar semne și simptome de diskinezie, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise la pacienții cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba afecțiunea de bază și agrava simptomele bolii Parkinson. Ca urmare, medicii trebuie să pună în balanță

riscurile și beneficiile prescrierii cariprazinei la pacienții cu boala Parkinson.

### Simptome oculare/cataractă

În cadrul studiilor preclinice efectuate cu cariprazină a fost observată apariția de opacități lenticulare/cataractă la câini (vezi pct. 4.8 și 5.3). Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice efectuate la om, nu a fost stabilită o legătură cauzală între modificările lenticulare/cataractă observate și administrarea de cariprazină. Totuși, la pacienții care prezintă simptome posibil în legătură cu cataracta trebuie recomandat consult oftalmologic și trebuie efectuată re-evaluarea în privința continuării tratamentului.

### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Un complex de simptome cu potențial letal, denumit sindrom neuroleptic malign (SNM) a fost raportat în asociere cu tratamentul antipsihotic. Manifestările clinice ale SNM sunt: hiperpirexie, rigiditate musculară, concentrații crescute ale creatinfosfokinazei plasmatică, status mental modificat și dovezi de distonie neurovegetativă (puls sau tensiune arterială neregulate, tahicardie, diaforeză și aritmie cardiacă). Semnele adiționale pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă la un pacient apar semne și simptome care ridică suspiciunea de SNM, sau febră mare fără o cauză evidentă, fără manifestări clinice adiționale de SNM, administrarea cariprazinei trebuie întreruptă imediat.

### Crize epileptice și convulsii

Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize epileptice sau cu afecțiuni care pot să scadă pragul convulsivant.

### Pacienți vârstnici cu demență

Nu au fost efectuate studii privind administrarea cariprazinei la pacienți vârstnici cu demență și nu se recomandă tratamentul la pacienții vârstnici cu demență din cauza unui risc crescut de mortalitate generală.

### Riscul de accidente vasculare cerebrale (AVC)

În cadrul studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu demență a fost observat un risc crescut de aproximativ 3 ori de apariție a reacțiilor adverse cerebrovasculare în cazul unor antipsihotice atipice. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un risc crescut pentru alte antipsihotice sau alte populații de pacienți. Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

### Tulburări cardiovasculare

#### *Modificări ale tensiunii arteriale*

Cariprazina poate cauza hipotensiune arterială ortostatică, precum și hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8). Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută, care prezintă predispoziție pentru modificări ale tensiunii arteriale. Tensiunea arterială trebuie monitorizată.

#### *Modificări ECG*

La pacienții tratați cu antipsihotice poate să apară prelungirea intervalului QT.

În cadrul unui studiu clinic conceput pentru a evalua prelungirea intervalului QT nu a fost detectată prelungirea intervalului QT în cazul administrării de cariprazină, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). În cadrul studiilor clinice au fost raportate numai câteva cazuri ușoare de prelungire a intervalului QT, ca urmare a administrării de cariprazină (vezi pct. 4.8). Ca urmare, cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută sau la pacienții cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT și la pacienții tratați cu medicamente care ar putea cauza prelungirea

intervalului QT (vezi pct. 5.1).

#### *Tromboembolism venos (TEV)*

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos în asociere cu administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu cariprazină și trebuie luate măsuri de prevenție.

#### Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții cu diagnostic stabilit de diabet zaharat sau la pacienții cu factori de risc pentru diabet zaharat (de exemplu obezitate, antecedente familiale de diabet zaharat) la care se inițiază tratament cu antipsihotice atipice trebuie monitorizată glicemia. În cadrul studiilor clinice, în asociere cu utilizarea cariprazinei au fost raportate reacții adverse legate de metabolizarea glucozei (vezi pct. 5.1).

#### Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție cu eficacitate foarte mare în timpul administrării cariprazinei și timp de cel puțin 10 săptămâni după terminarea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 4.6). Femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

#### Modificări ale greutății corporale

În cazul utilizării cariprazinei a fost observată creștere ponderală semnificativă. Trebuie monitorizată în mod regulat greutatea corporală a pacienților (vezi pct. 4.8).

#### Excipienți

Reagila 3 mg capsule, Reagila 4,5 mg capsule și Reagila 6 mg capsule conțin Roșu Allura AC (E129), care poate provoca reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Potențialul altor medicamente de a influența efectul cariprazinei

Metabolizarea cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR), este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2D6.

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, a cauzat creșterea de două ori a expunerii plasmatice la cariprazina totală (suma concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei și metaboliților săi activi) în timpul administrării concomitente pe termen scurt (4 zile), indiferent dacă au fost luați în considerare metaboliții nelegați sau metaboliții nelegați împreună cu cei legați.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților cariprazinei, pe parcursul administrării concomitente un timp mai îndelungat poate fi așteptată o creștere suplimentară a expunerii plasmatice la cariprazina totală. Ca urmare, este contraindicată administrarea cariprazinei concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nefinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), (vezi pct. 4.3). Trebuie evitată consumarea de suc de grepfrut.

#### *Inductori CYP3A4*

Administrarea cariprazinei concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 poate avea ca rezultat o scădere semnificativă a expunerii totale la cariprazină. Ca urmare, este contraindicată administrarea cariprazinei concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu:

carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină), (vezi pct. 4.3).

#### *Inhibitori CYP2D6*

Calea mediată de CYP2D6 are un rol minor în metabolizarea cariprazinei, principala cale fiind prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Ca urmare, este improbabil ca inhibitorii CYP2D6 să aibă un efect relevant clinic asupra metabolismului cariprazinei.

#### Potențialul cariprazinei de a influența efectul altor medicamente

##### *Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)*

Cariprazina este un inhibitor al gp-P *in vitro*, la concentrația sa maximă teoretică la nivel intestinal. Consecințele clinice ale acestui efect nu sunt înțelese pe deplin; cu toate acestea, utilizarea concomitentă cu substraturi gp-P cu indice terapeutic îngust, cum sunt dabigatran și digoxină, poate necesita monitorizarea suplimentară și ajustarea dozei.

##### *Contraceptive hormonale*

În prezent nu se cunoaște în ce măsură cariprazina poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică și, ca urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră.

#### Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele cariprazinei, în principal asupra sistemului nervos central, Reagila trebuie utilizat cu prudență în asociere cu alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central și alcool.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul utilizării Reagila. Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficacitate foarte mare în timpul tratamentului și timp de cel puțin 10 săptămâni după administrarea ultimei doze de Reagila. În prezent nu se cunoaște în ce măsură cariprazina poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică și, ca urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.5).

#### Sarcină

Nu sunt disponibile date sau datele privind utilizarea cariprazinei la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând malformații de dezvoltare la șobolani (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea Reagila în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă. Din cauza eliminării lente a metaboliților activi, după întreruperea tratamentului cu cariprazină trebuie utilizată o metodă contraceptivă timp de cel puțin 10 săptămâni.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând cariprazină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de apariție a reacțiilor adverse după naștere, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, a căror severitate și durată poate varia. Au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, deprimare respiratorie sau tulburări de alimentare. Aceste complicații au variat ca severitate; în timp ce în unele cazuri simptomele au fost auto-limitate, în alte cazuri nou-născuții au necesitat terapie intensivă și spitalizare prelungită. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cariprazina sau principalii săi metaboliți activi sunt excretați în laptele uman. Cariprazina și metaboliții săi sunt excretați în lapte la femelele de șobolani (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu cariprazină.

## Fertilitatea

Nu au fost evaluate efectele cariprazinei asupra fertilității la om. În cadrul studiilor efectuate la șobolani au fost observate fertilitate și indici ai concepției mai mici la femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Cariprazina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la manevrarea de utilaje periculoase, incluzând vehicule cu motor, până când sunt suficient de siguri că nu prezintă reacții adverse la tratamentul cu Reagila.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu cariprazină în intervalul de doze (1,5-6 mg) au fost acatizie (19%) și parkinsonism (17,5%). Majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară până la moderată.

#### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Pe baza datelor extrase din studiile privind utilizarea cariprazinei în schizofrenie, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și de termenul preferat.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### **Reacțiile adverse care au apărut la pacienți cu schizofrenie**

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Foarte frecvente (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>      | <b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>&lt; 1/1000</math>)</b> | <b>Cu frecvență necunoscută</b> |
|--|--|---|--|---|---------------------------------|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>       |  |   | Anemie<br>Eozinofilie  | Neutropenie   |                                 |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>         |  |   |  | Hipersensibilitate  |                                 |
| <b>Tulburări endocrine</b>                       |  |   | Concentrații scăzute de TSH în sânge   | Hipotiroidism   |                                 |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>       |  | Creștere ponderală<br>Apetit alimentar scăzut<br>Apetit alimentar crescut | Concentrații anormale ale sodiului în sânge<br>Hiperglicemie                     |   |                                 |



| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>        | <b>Foarte frecvente (≥1/10)</b>                    | <b>Frecvente (≥1/100 și &lt;1/10)</b>  | <b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt;1/100)</b>   | <b>Rare (≥1/10000 și &lt;1/1000)</b>                | <b>Cu frecvență necunoscută</b> |
|---|--|--|---|---|---------------------------------|
|   |  | Dislipidemie   | Diabet zaharat  |   |                                 |
| <b>Tulburări psihice</b>                                |  | Tulburări de somn <sup>1</sup><br>Anxietate  | Comportament suicidal<br>Delir<br>Depresie<br>Libido scăzut<br>Libido crescut<br>Disfuncție erectilă                  |   |                                 |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | Acatizie <sup>2</sup><br>Parkinsonism <sup>3</sup> | Sedare<br>Amețeli<br>Distonie <sup>4</sup><br>Alte afecțiuni extrapiramidale și tulburări cu mișcări anormale <sup>5</sup> | Letargie<br>Disestezie<br>Diskinezie <sup>6</sup><br>Diskinezie tardivă   | Crize epileptice/<br>Convulsii<br>Amnezie<br>Afazie | Sindrom neuroleptic malign      |
| <b>Tulburări oculare</b>                                |  | Vedere încețoșată  | Iritație la nivelul ochilor<br>Creștere a presiunii intraoculare<br>Tulburare de acomodare<br>Acuitate vizuală redusă | Fotofobie<br>Cataractă                              |                                 |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                |  |  | Vertij  |   |                                 |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               |  | Tahiaritmie  | Tulburări de conducere la nivelul inimii<br>Bradiaritmie<br>Interval QT prelungit pe ECG<br>Undă T anormală pe ECG    |   |                                 |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              |  | Hipertensiune arterială  | Hipotensiune arterială  |   |                                 |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |  |  | Sughiț  |   |                                 |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     |  | Greață<br>Constipație<br>Vărsături   | Boală de reflux gastro-esofagian  | Disfagie  |                                 |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          |  | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice   | Hiperbilirubemie  |   | Hepatită toxică                 |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului</b>              |  |  | Prurit<br>Erupție cutanată  |   |                                 |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                          | Foarte frecvente (≥1/10) | Frecvente (≥1/100 și <1/10)                             | Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100) | Rare (≥1/10000 și <1/1000) | Cu frecvență necunoscută                                      |
|--|--------------------------|---|---|----------------------------|---|
| subcutanat   |                          |   | tranzitorie                             |                            |   |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv           |                          | Creștere a concentrațiilor creatinfosfokinazei în sânge |   | Rabdomioliză               |   |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                             |                          |   | Disurie<br>Polakiurie                   |                            |   |
| Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală |                          |   |   |                            | Sindrom neonatal de întrerupere la medicament (vezi pct. 4.6) |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare           |                          | Fatigabilitate  | Sete                                    |                            |   |

<sup>1</sup> Tulburări de somn: insomnie, vise anormale/coșmaruri, tulburări de somn cu modificări ale ritmului circadian, perturbări ale somnului, hipersomnie, insomnie inițială, insomnie în faza de mijloc a somnului, coșmaruri, tulburări de somn, somnambulism, insomnie în faza terminală a somnului

<sup>2</sup> Acatizie: acatizie, hiperactivitate psihomotorie, neliniște

<sup>3</sup> Parkinsonism: akinezie, bradikinezie, bradifrenie, rigiditate în roată dințată, tulburări extrapiramidale, tulburări de mers, hipokinezie, rigiditate articulară, tremor, mască facială, rigiditate musculară, rigiditate musculo-scheletală, rigiditate nucală, parkinsonism

<sup>4</sup> Distonie: blefarospasm, distonie, tensiune musculară, distonie oro-mandibulară, torticolis, trismus

<sup>5</sup> Alte afecțiuni extrapiramidale și tulburări cu mișcări anormale: tulburări de echilibru, bruxism, salivatie, disartrie, deviații ale mersului, reflex anormal al vezicii biliare, hiporeflexie, tulburări de mișcare, sindromul picioarelor neliniștite, hipersecreție salivară, tulburări de mișcare a limbii

<sup>6</sup> Diskinezie: coreoatetoză, diskinezie, grimase, crize oculogire, protruzie a limbii

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Opacitate lenticulară/cataractă*

În cadrul studiilor non-clinice efectuate cu cariprazină (vezi pct. 5.3) a fost observată apariția cataractei. Ca urmare, în cadrul studiilor clinice a fost monitorizată cu atenție apariția cataractei prin examinări cu lampa cu fantă, iar pacienții cu cataracte existente au fost excluși din studiu. În timpul programului de dezvoltare clinică privind utilizarea cariprazinei în schizofrenie au fost raportate câteva cazuri de cataractă, caracterizate prin opacități lenticulare minore, fără afectare a vederii (13/3192; 0,4%). Unii dintre acești pacienți au prezentat factori de confuzie. Reacția adversă oculară raportată cel mai frecvent a fost vedere încețoșată (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazină: 22/2048; 1,1%).

#### *Simptome extrapiramidale (SEP)*

În cadrul studiilor pe termen scurt au fost observate SEP la 27%, 11,5%, 30,7% și 15,1% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Acatizia a fost raportată la 13,6%, 5,1%, 9,3% și 9,9% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Parkinsonismul a fost prezent la 13,6%, 5,7%, 22,1% și 5,3% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Distonia a fost observată la 1,8%, 0,2%, 3,6% și 0,7% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol.

În cadrul părții controlate cu placebo a studiului privind menținerea pe termen lung a efectului, SEP au fost prezente la 13,7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină, comparativ cu 3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Acatizia a fost raportată la 3,9% dintre pacienții tratați cu cariprazină, comparativ cu 2% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Parkinsonismul a fost prezent la 7,8% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină, comparativ cu 1% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului privind simptomele negative, au fost raportate SEP la 14,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină și, respectiv, la 11,7% dintre pacienții tratați cu risperidonă. Acatizia a fost raportată la 10% dintre pacienții tratați cu cariprazină și la 5,2% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat risperidonă. Parkinsonismul a fost prezent la 5,2% dintre pacienții tratați cu cariprazină și la 7,4% dintre pacienții tratați cu risperidonă. Majoritatea cazurilor de SEP au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au remis după administrarea de medicamente anti-SEP obișnuite. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse legate de SEP a fost scăzută.

#### *Tromboembolism venos (TEV)*

La administrarea de antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă – cu frecvență necunoscută.

#### *Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice*

În timpul tratamentului antipsihotic sunt observate frecvent valori serice crescute ale transaminazelor (ALAT, ASAT). În cadrul studiilor clinice efectuate cu cariprazină, reacțiile adverse privind creșterea valorilor serice ale ALAT și ASAT au apărut la 2,2% dintre pacienții tratați cu cariprazină, 1,6% dintre pacienții la care s-a administrat risperidonă și 0,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Niciunul dintre pacienții tratați cu cariprazină nu a fost diagnosticat cu afectare a ficatului.

#### *Modificări ale greutateii corporale*

În cadrul studiilor pe termen scurt, au fost creșteri medii ușor mai mari ale greutateii corporale în grupul tratat cu cariprazină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo: 1 kg și, respectiv 0,3 kg. În cadrul studiului privind menținerea pe termen lung a efectului nu a fost nicio diferență relevantă clinic privind modificarea greutateii corporale de la inițierea tratamentului până la terminarea lui (1,1 kg în cazul administrării de cariprazină și 0,9 kg în cazul placebo). În faza deschisă a studiului, în cele 20 de săptămâni de tratament cu cariprazină, la 9% dintre pacienți a apărut creștere ponderală posibil semnificativă clinic (definită prin creștere  $\geq 7\%$ ), în timp ce pe parcursul fazei în dublu orb 9,8% dintre pacienții care au continuat tratamentul cu cariprazină au prezentat creștere ponderală posibil semnificativă clinic, comparativ cu 7,1% dintre pacienții repartizați aleatoriu pentru a li se administra placebo după 20 de săptămâni de tratament deschis cu cariprazină. În cadrul studiului privind simptomele negative, modificarea medie a greutateii corporale a fost de -0,3 kg pentru cariprazină și de +0,6 kg pentru risperidonă, iar creșterea ponderală posibil semnificativă clinic a fost observată la 6% dintre pacienții din grupul de tratament cu cariprazină, comparativ cu 7,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu risperidonă.

#### *Prelungire a intervalului QT*

În cadrul unui studiu clinic conceput pentru a evalua prelungirea intervalului QT nu a fost detectată prelungirea intervalului QT în cazul administrării de cariprazină, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). În cadrul altor studii clinice au fost raportate numai câteva cazuri ușoare de prelungire a intervalului QT, ca urmare a administrării de cariprazină. În timpul perioadei de tratament deschis, de lungă durată, 3 pacienți (0,4%) au prezentat QTcB > 500 msec, dintre care un pacient avea și QTcF > 500 msec. O creștere cu > 60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului a fost observată la 7 pacienți (1%) pentru QTcB și la 2 pacienți (0,3%) pentru QTcF. În cadrul studiului privind menținerea efectului pe termen lung, în timpul fazei deschise, a fost observată creștere cu > 60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului la 12 pacienți (1,6%) pentru QTcB și la 4 pacienți (0,5%) pentru QTcF. În perioada de tratament în dublu orb a fost observată creștere QTcB cu > 60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului la 3 pacienți tratați cu cariprazină (3,1%) și la 2 pacienți la care s-a administrat placebo (2%).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

La un pacient a fost raportat supradozaj acut accidental (48 mg/zi). Acest pacient a prezentat ortostazie și sedare. Pacientul și-a revenit complet în aceeași zi.

### Abordarea terapeutică a supradozajului

Abordarea terapeutică trebuie să se concentreze pe tratamentul de susținere a funcțiilor vitale, incluzând menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenare și ventilație și tratamentul simptomelor. Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, incluzând monitorizare electrocardiografică continuă pentru a depista aritmiile posibile. În cazul simptomelor extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Deoarece cariprazina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este improbabil ca hemodializa să fie utilă în abordarea terapeutică a supradozajului. Supravegherea și monitorizarea medicală atentă trebuie să continue până când pacientul este stabilizat.

Nu există un antidot specific pentru cariprazină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX15

### Mecanism de acțiune

Nu se cunoaște pe deplin mecanismul de acțiune al cariprazinei. Cu toate acestea, efectul terapeutic al cariprazinei poate fi mediat de o combinație a activității agoniste parțiale la nivelul receptorilor dopaminergici D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (valori K<sub>i</sub> de 0,085-0,3 nM și, respectiv, 0,49-0,71 nM) și serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> (valori K<sub>i</sub> de 1,4-2,6 nM) și a activității antagoniste la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> și histaminergici H<sub>1</sub> (valori K<sub>i</sub> de 0,58-1,1 nM, 18,8 nM și, respectiv, 23,3 nM). Cariprazina prezintă afinitate redusă pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2C</sub> și adrenergici α<sub>1</sub> (valori K<sub>i</sub> de 134 nM și, respectiv, 155 nM). Cariprazina nu are o afinitate apreciabilă pentru receptorii muscarinici colinergici (CI<sub>50</sub> > 1000 nM). Cei doi metaboliți activi principali, desmetil cariprazina și didesmetil cariprazina au un profil funcțional al activității și de legare de receptori *in vitro* similar cu medicamentul din care derivă.

### Efecte farmacodinamice

Studiile non-clinice efectuate *in vivo* au demonstrat că în cazul administrării în doze eficiente din punct de vedere farmacologic, cariprazina ocupă într-un grad similar receptorii D<sub>3</sub> și receptorii D<sub>2</sub>. La pacienții cu schizofrenie, a existat un grad de ocupare dependent de doză a receptorilor dopaminergici D<sub>3</sub> și D<sub>2</sub> de la nivelul creierului (cu grad de ocupare preferențial în regiunile cu exprimare D<sub>3</sub> mai mare) în cazul administrării cariprazinei în doze cuprinse în intervalul de doze terapeutice, timp de 15 zile.

Efectele cariprazinei asupra intervalului QT au fost evaluate la pacienții cu schizofrenie sau tulburări schizo-afective. La 129 pacienți au fost obținute evaluări electrocardiografice cu monitor Holter timp de 12 ore, efectuate înaintea inițierii tratamentului și la momentul atingerii stării de echilibru. După administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice (9 mg pe zi sau 18 mg pe zi) nu a fost depistată

nicio prelungire a intervalului QT. Niciunul dintre pacienții tratați cu cariprazină nu au prezentat prelungiri ale QTc  $\geq$  60 msec, comparativ cu ECG efectuat înaintea inițierii tratamentului și niciun pacient inclus în studiu nu a prezentat valori ale intervalului QTc  $\geq$  500 msec.

### Eficacitate clinică

#### *Eficacitatea în cazul utilizării pe termen scurt*

Eficacitatea cariprazinei în tratamentul schizofreniei acute a fost evaluată în cadrul a 3 studii multicentrice, internaționale, randomizate, cu protocol dublu orb, controlate cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, care au inclus 1754 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani. În cadrul tuturor studiilor privind schizofrenia acută, principalul criteriu final de evaluare s-a modificat de la momentul includerii în studiu până la săptămâna 6 în privința scorului total Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) și criteriul secundar final de evaluare s-a modificat de la momentul includerii în studiu până la săptămâna 6 în privința scorului Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S). În cadrul unui studiu internațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe de cariprazină de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg și risperidonă 4 mg pentru sensibilitatea analizei, toate dozele de cariprazină și de medicament pentru control activ au demonstrat ameliorare semnificativă statistic, atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo. În cadrul altui studiu internațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe de cariprazină de 3 mg și 6 mg și aripiprazol 10 mg pentru sensibilitatea analizei, atât dozele de cariprazină, cât și cele de medicament pentru control activ au demonstrat ameliorare semnificativă statistic, atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo. În cadrul unui al treilea studiu internațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe/flexibile de cariprazină de 3-6 mg și 6-9 mg, ambele grupe de doze de cariprazină au demonstrat ameliorare semnificativă statistic atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo.

Rezultatele în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare sunt prezentate mai jos în Tabelul 1. Rezultatele în ceea ce privește criteriul secundar final de evaluare (CGI) și criteriile suplimentare de evaluare au susținut criteriul principal final de evaluare.

**Tabelul 1. Modificări ale scorului total PANSS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului până la săptămâna 6 în cadrul studiilor privind exacerbările acute ale schizofreniei – Populația conform ITT**

|                               | <i>Media la momentul dinaintea inițierii tratamentului <math>\pm</math> DS</i> | <i>Modificarea LS mean (SE)</i> | <i>Diferența dintre tratament și placebo (IÎ 95%)</i> | <i>valoarea p</i>   |
|-------------------------------|--|---------------------------------|---|---------------------|
| <b>PANSS total (MMRM)</b>     |  |                                 |   |                     |
| <b>RGH-MD-16 (n=711)</b>      |  |                                 |   |                     |
| Placebo                       | 97,3 $\pm$ 9,22  | -13,29 (1,82)                   | —   | —                   |
| Cariprazină 1,5 mg/zi         | 97,1 $\pm$ 9,13  | -21,27 (1,77)                   | -7,97 (-12,94, -3,01)                                 | <b>0,0017</b>       |
| Cariprazină 3 mg/zi           | 97,2 $\pm$ 8,66  | -21,45 (1,74)                   | -8,16 (-13,09, -3,22)                                 | <b>0,0013</b>       |
| Cariprazină 4,5 mg/zi         | 96,7 $\pm$ 9,01  | -23,77 (1,74)                   | -10,48 (-15,41, -5,55)                                | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Risperidonă 4 mg/zi           | 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)                     | —   | —                   |
| Cariprazină 3 mg/zi           | 96,1 $\pm$ 8,7   | -20,2 (1,5)                     | -6,0 (-10,1, -1,9)                                    | <b>0,0044</b>       |
| Cariprazină 6 mg/zi           | 95,7 $\pm$ 9,4   | -23,0 (1,5)                     | -8,8 (-12,9, -4,7)                                    | <b>&lt;0,0001</b>   |
| Aripiprazol 10 mg/zi          | 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 $\pm$ 9,3   | -16,0 (1,6)                     | —   | —                   |
| Cariprazină 3 până la 6 mg/zi | 96,3 $\pm$ 9,3   | -22,8 (1,6)                     | -6,8 (-11,3, -2,4)                                    | <b>0,0029</b>       |

|                               |            |             |                    |         |
|-------------------------------|------------|-------------|--------------------|---------|
| Cariprazină 6 până la 9 mg/zi | 96,3 ± 9,0 | -25,9 (1,7) | -9,9 (-14,5, -5,3) | <0,0001 |
|-------------------------------|------------|-------------|--------------------|---------|

Î = Interval de încredere; ITT = Intenția de a trata; LS mean = media celor mai mici pătrate (least squares mean); PANSS = Scala Sindromului Pozitiv și Negativ.

\*comparativ cu placebo

#### *Eficacitatea în cazul utilizării pe termen lung*

Eficacitatea cariprazinei în menținerea efectului antipsihotic a fost investigată în cadrul unui studiu clinic de lungă durată, randomizat în privința întreruperii tratamentului. În total, la 751 pacienți cu simptome acute de schizofrenie s-a administrat cariprazină 3-9 mg pe zi, timp de 20 de săptămâni, dintre care la 337 s-a administrat cariprazină în doze cuprinse între 3 și 6 mg pe zi. Ulterior, pacienții stabiliți au fost repartizați aleatoriu, în dublu orb, pentru a li se administra doze fixe de cariprazină de 3 mg sau 6 mg (n=51) sau placebo (n=51), timp de până la 72 săptămâni. Principalul criteriu de evaluare al studiului a fost timpul până la recădere. Până la terminarea studiului, 49% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, comparativ cu 21,6% dintre pacienții tratați cu cariprazină au avut o recădere în ceea ce privește simptomele de schizofrenie. Prin urmare, timpul până la recădere (92 zile, comparativ cu 326 zile – pe baza percentilei 25) a fost semnificativ mai lung în grupul tratat cu cariprazină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (p=0,009).

#### *Eficacitatea în privința simptomelor de schizofrenie predominant negativă*

Eficacitatea cariprazinei în tratamentul simptomelor de schizofrenie predominant negativă a fost investigată în cadrul unui studiu clinic multicentric, cu durata de 26 săptămâni, în dublu orb și controlat cu substanță activă. Cariprazina (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4,5 mg) a fost investigată comparativ cu risperidonă (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4 mg) la pacienți cu simptome persistente de schizofrenie predominant negativă (n=461). 86% dintre pacienți aveau vârsta sub 55 ani, iar 54% din ei erau de sex masculin.

Simptomele persistente predominant negativă au fost definite ca simptome cu durata de cel puțin 6 luni, cu un nivel înalt de simptome negative și un nivel scăzut de simptome pozitive [(scor PANSS pentru simptome negative  $\geq 24$ , un scor  $\geq 4$  la cel puțin 2 din cei 3 termeni PANSS (N1: interes plat, N4: lipsa motivației și N6: vorbire săracă) și scor PANSS pentru simptome pozitive  $\leq 19$ ]. Au fost excluși pacienții cu simptome negative secundare, cum sunt simptome depresive moderate până la severe și parkinsonism (SEP) relevant clinic.

Ambele grupe de pacienți, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare statistic semnificativă în privința modificării principalului parametru de evaluare a eficacității, scorul PANSS pentru simptome negative, de la momentul dinaintea inițierii tratamentului (PANSS-FSNS), (p<0,001). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic (p=0,002) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 14 (Tabelul 2). Pacienții din ambele grupuri, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare semnificativă statistic în privința modificării parametrului secundar de evaluare a eficacității, scorul total privind Performanța Personală și Socială (PPS), de la momentul dinaintea inițierii tratamentului (p<0,001). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic (p<0,001) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 10 (Tabelul 2). Diferențele scalelor Clinical Global Impressions-Severity (p=0,005) și Clinical Global Impressions-Improvement (p<0,001), precum și ratele de răspuns PANSS-FSNS (ameliorare PANSS-FSNS  $\geq 30\%$  la săptămâna 26; p=0,003) au susținut rezultatele criteriilor principal și secundar final de evaluare.

**Tabelul 2. Rezumatul rezultatelor studiului RGH-188-005**

| Parametrul de evaluare a eficacității                    | cariprazină<br>LS mean | risperidonă<br>LS mean | Diferența<br>estimată<br>între<br>tratamente | Î 95% | valoarea<br>p |
|--|------------------------|------------------------|--|-------|---------------|
| PANSS-FSNS la momentul dinaintea inițierii tratamentului | 27,8                   | 27,5                   | -  | -     | -             |
| PANSS-FSNS la săptămâna 26                               | 18,5                   | 19,6                   | -  | -     | -             |

|  |      |      |      |            |        |
|--|------|------|------|------------|--------|
| Modificarea scorului PANSS-FSNS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26 | -8,9 | -7,4 | -1,5 | -2,4; -0,5 | 0,002  |
| PSP total la momentul dinaintea inițierii tratamentului  | 48,8 | 48,2 | -    | -          | -      |
| PSP total la săptămâna 26  | 64,0 | 59,7 | -    | -          | -      |
| Modificarea PSP total de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26           | 14,3 | 9,7  | 4,6  | 2,7; 6,6   | <0,001 |

### *Copii și adolescenți*

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cariprazină la copii și adolescenți. Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți vezi pct. 4.2.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Cariprazina are doi metaboliți activi farmacologic cu activități similare cariprazinei, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR). Expunerea la cariprazina totală (suma concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei + DCAR și DDCAR) atinge 50% din expunerea la momentul atingerii concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru în aproximativ o săptămână în cazul administrării zilnice a dozei, iar în 3 săptămâni se atinge 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru. La momentul atingerii concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru, expunerea la DDCAR este de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât la cariprazină, iar expunerea la DCAR este de aproximativ 30% din expunerea la cariprazină.

### Absorbție

Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a cariprazinei. După administrarea pe cale orală, cariprazina este bine absorbită. Ca urmare a administrării de doze repetate, concentrațiile plasmatice maxime ale cariprazinei și principalilor metaboliți activi sunt atinse, în general, după 3-8 ore de la administrarea dozei.

Administrarea unei doze unice de cariprazină 1,5 mg concomitent cu o masă cu conținut crescut de grăsimi (900 până la 1000 calorii) nu a influențat semnificativ  $C_{max}$  sau ASC ale cariprazinei ( $ASC_{0-\infty}$  a crescut cu 12%,  $C_{max}$  a scăzut cu <5% în condițiile administrării în prezența alimentelor, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar). De asemenea, efectul alimentelor asupra expunerii la metaboliții DCAR și DDCAR a fost minimă.

Cariprazina poate fi administrată împreună cu sau fără alimente.

### Distribuție

Pe baza unei analize privind farmacocinetica efectuată la nivelul populației, volumul aparent de distribuție (V/F) a fost de 916 l pentru cariprazină, 475 l pentru DCAR și 1568 l pentru DDCAR, indicând distribuția extensivă a cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi. Cariprazina și principalii săi metaboliți activi se leagă în proporție mare (96-97% pentru CAR, 94-97% pentru DCAR și 92-97% pentru DDCAR) de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Metabolizarea cariprazinei implică demetilare (DCAR și DDCAR), hidroxilare (hidroxi cariprazina, HCAR) și o combinație a demetilării și hidroxilării (hidroxi desmetil cariprazina, HDCAR, și hidroxi didesmetil cariprazina, HDDCAR). Ulterior, metaboliții HCAR, HDCAR și HDDCAR sunt metabolizați în conjugații lor cu sulfat și glucuronid. Un metabolit suplimentar, acid desdiclorofenil piperazin cariprazinic (DDCPPCAR), este produs prin dealkilarea și oxidarea ulterioară a cariprazinei.

Cariprazina este metabolizată prin intermediul CYP3A4 și, într-un grad mai mic, prin intermediul

CYP2D6, la DCAR și HCAR. Ulterior, DCAR este metabolizat prin intermediul CYP3A4 și, într-un grad mai mic, prin intermediul CYP2D6 la DDCAR și HDCAR. Ulterior, DDCAR este metabolizat la HDDCAR prin intermediul CYP3A4.

Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu sunt substraturi ale glicoproteinei P (gp-P), polipeptidei de transport anionic organic 1B1 și 1B3 (OATP1B1 și OATP1B3), și proteinei de rezistență la cancerul de sân (breast cancer resistance protein (BCRP)). Acest lucru sugerează că este improbabilă o interacțiune a cariprazinei cu gp-P, OATP1B1, OATP1B3 și BCRP.

### Eliminare

Eliminarea cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi este în principal prin metabolizare hepatică. După administrarea dozei de cariprazină 12,5 mg pe zi la pacienții cu schizofrenie, 20,8% din doză a fost excretată în urină sub formă de cariprazină și metaboliții săi.

Cariprazină nemodificată este excretată în proporție de 1,2% din doză în urină și în proporție de 3,7% din doză în materiile fecale.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (1-3 zile pentru cariprazină și DCAR și 13-19 zile pentru DDCAR) nu este predictiv pentru timpul până la atingerea concentrației plasmatice la starea de echilibru sau pentru scăderea concentrației plasmatice după întreruperea tratamentului. Pentru abordarea terapeutică a pacienților tratați cu cariprazină, timpul de înjumătățire plasmatică efectiv este mai relevant decât timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (funcțional) este de aproximativ 2 zile pentru cariprazină și DCAR, de 8 zile pentru DDCAR și de aproximativ o săptămână pentru cariprazina totală. Concentrația plasmatică a cariprazinei totale va scădea treptat după întreruperea sau oprirea administrării. Concentrația plasmatică a cariprazinei totale scade cu 50% în aproximativ o săptămână și o scădere mai mare de 90% a concentrației plasmatice de cariprazină totală apare la aproximativ 3 săptămâni.

### Linearitate

După administrarea repetată, expunerea plasmatică la cariprazină și cei doi principali metaboliți activi ai săi, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR), crește proporțional în intervalul de doze terapeutice de 1,5-6 mg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

A fost realizat modelul farmacocinetic populațional, utilizând date obținute de la pacienți incluși în programul clinic privind administrarea cariprazinei la pacienți cu schizofrenie și grade diferite ale funcției renale, incluzând funcție renală normală (clearance-ul creatininei ( $Cl_{Cr}$ )  $\geq 90$  ml/min), precum și insuficiență renală ușoară ( $Cl_{Cr}$  cuprins între 60 și 89 ml/min) și moderată ( $Cl_{Cr}$  cuprins între 30 și 59 ml/min). Nu a fost găsită o relație semnificativă între clearance-ul plasmatic al cariprazinei și clearance-ul creatininei.

Nu a fost evaluată administrarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min), (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

A fost efectuat un studiu din două părți (o doză unică de cariprazină 1 mg [Partea A] și o doză zilnică de cariprazină 0,5 mg timp de 14 zile [Partea B]) la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică (Clasele Child-Pugh A și B). Comparativ cu subiecții sănătoși, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au avut o expunere cu până la aproximativ 25% mai mare ( $C_{max}$  și ASC) la cariprazină și o expunere cu până la aproximativ 45% mai mică la principalii metaboliți activi, desmetil cariprazina și didesmetil cariprazina, după administrarea dozei unice de cariprazină 1 mg sau a dozei zilnice de cariprazină 0,5 mg timp de 14 zile.

Expunerea totală (ASC și  $C_{max}$ ) la metaboliții activi (CAR+DCAR+DDCAR) a scăzut cu 21-22% și cu 13-15% în caz de insuficiență hepatică ușoară, respectiv insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții sănătoși, dacă au fost luate în considerare concentrațiile de cariprazină



nelegată + legată, în timp ce pentru metaboliții totali nelegați au fost calculate o scădere cu 12-13% și o creștere cu 20-25% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv insuficiență hepatică moderată, după administrarea de doze repetate de cariprazină.

Nu a fost evaluată administrarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C), (vezi pct. 4.2).

#### *Vârsta, sex și rasă*

Nu au fost diferențe relevante clinic ale parametrilor farmacocinetici (ASC și  $C_{max}$  ale sumei dintre cariprazină și principalii săi metaboliți activi) în funcție de vârstă, sex și rasă, în cadrul analizei privind farmacocinetica efectuată la nivelul populației. Această analiză a inclus 2844 pacienți aparținând diverselor rase, incluzând 536 pacienți cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani. 933 dintre cei 2844 pacienți erau de sex feminin (vezi pct. 4.2). Datele privind pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

#### *Status de fumător*

Deoarece cariprazina nu este un substrat al izoenzimei CYP1A2, nu este de așteptat ca fumatul să aibă un efect asupra farmacocineticii cariprazinei.

#### Potențialul cariprazinei de a influența efectele altor medicamente

Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu au indus izoenzimele CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 și nu au fost inhibitori ai CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4 *in vitro*. Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu sunt inhibitori ai transportorilor OATP1B1, OATP1B3, BCRP, al transportorului 2 cationic organic (organic cation transporter 2 (OCT2)), și al transportorilor 1 și 3 anionici organici (OAT1 și OAT3) *in vitro*. DCAR și DDCAR nu au fost inhibitori ai transportorului gp-P, deși cariprazina a fost un inhibitor al gp-P la nivelul intestinului (vezi pct. 4.5).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La câini, cariprazina a cauzat cataractă bilaterală și modificări retiniene secundare (dezlipire a retinei și degenerescență chistică). Expunerea (ASC a cariprazinei totale) la valoarea dozei la care nu se observă nicio reacție adversă (no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)) privind toxicitatea oculară este de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică exprimată prin ASC la doza maximă recomandată la om (maximal recommended human dose (MRHD)) de 6 mg pe zi. În cadrul studiului cu durată de 2 ani a fost observată o incidență crescută a degenerescenței/atrofiei retiniene la șobolani albi, la expuneri relevante clinic.

La expuneri relevante clinic a fost observată fosfolipidoză la nivelul plămânilor la șobolani, câini și șoareci (cu sau fără inflamație) și la nivelul glandelor corticosuprenale la câini. A fost observată inflamație la nivelul plămânilor la câini la care cariprazina s-a administrat timp de 1 an, cu o NOAEL la expuneri exprimate prin ASC de 2,7 ori (la masculi) și de 1,7 ori (la femele) mai mari decât expunerea clinică la MRHD. La sfârșitul perioadei de 2 luni fără niciun medicament nu a fost observată nicio inflamație, la o expunere de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD; totuși, la administrarea de doze mai mari, inflamația era prezentă.

La șobolani (numai femele) și la concentrații plasmatice relevante clinic ale cariprazinei totale la șoareci a fost observată hipertrofia glandelor corticosuprenale la expuneri de 4,1 ori mai mari decât expunerea clinică la MRHD. La câini au fost observate hipertrofie/hiperplazie reversibile și formarea de vacuole/vezicule la nivelul glandelor corticosuprenale cu o NOAEL de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD.

La femelele de șobolani au fost observați indici mai mici ai fertilității și concepției la expuneri relevante clinic, ajustate în funcție de  $mg/m^2$  de suprafață corporală. La expuneri până la 4,8 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi.

Administrarea cariprazinei la șobolani în timpul perioadei de organogeneză a cauzat malformații,

supraviețuire redusă a puilor și întârzieri în dezvoltare la expuneri la medicament mai mici decât expunerea la om, la MRHD de 6 mg/kg și zi. La iepuri, cariprazina a cauzat toxicitate maternă, dar nu a cauzat toxicitate fetală la expuneri de 5,8 ori mai mari decât expunerea clinică la MRHD.

Administrarea cariprazinei la femele de șobolan gestante în timpul perioadei de organogeneză, sarcinii și alăptării, la expuneri relevante clinic a cauzat scăderea supraviețuirii postnatale, a greutateii la naștere și greutateii corporale după înțărare la prima generație de pui. În plus, au fost observate paliditate și răceală la nivelul corpului și întârzieri ale creșterii (papile renale nedevelopate/slab dezvoltate și scădere a răspunsului auditiv de tresărire la masculi) în absența toxicității materne. Nu a fost afectată performanța de reproducere a primei generații de pui; cu toate acestea, și puii din a doua generație au avut semne clinice similare și greutate corporală mai mică.

La șobolani, cariprazina și metaboliții săi au fost excretați în lapte.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei:

Amidon de porumb pregelatinizat

Stearat de magneziu

#### Capsula (capsulă de 1,5 mg)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

#### Capsula (capsulă de 3 mg)

Roșu Allura AC (E129)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

#### Capsula (capsulă de 4,5 mg)

Roșu Allura AC (E129)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

#### Capsula (capsulă de 6 mg)

Albastru strălucitor FCF (E133)

Roșu Allura AC (E129)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

#### Cerneală pentru gravare (neagră: capsule de 1,5 mg, 3 mg și 6 mg)

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

Hidroxid de potasiu

#### Cerneală pentru gravare (albă: capsule de 4,5 mg)

Shellac

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol

Simeticonă

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere rigide, transparente, din PVC/PE/PVdC, sigilate termic cu folie din aluminiu.

### Reagila 1,5 mg și Reagila 3 mg capsule

Cutii care conțin 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

### Reagila 4,5 mg și Reagila 6 mg capsule

Cutii care conțin 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapesta  
Ungaria

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1209/001-040

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 13 iulie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe pagina web a Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapesta  
UNGARIA

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 1,5 mg capsule  
cariprazină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 1,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

7 capsule  
14 capsule  
21 capsule  
28 capsule  
30 capsule  
49 capsule  
56 capsule  
60 capsule  
84 capsule  
90 capsule  
98 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Cod QR de inclus  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

reagila 1,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.\*

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

NS:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 1,5 mg capsule  
cariprazină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIA DE CARTON**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 3 mg capsule  
cariprazină

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 3 mg.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și Roșu Allura AC (E129). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

7 capsule  
14 capsule  
21 capsule  
28 capsule  
30 capsule  
49 capsule  
56 capsule  
60 capsule  
84 capsule  
90 capsule  
98 capsule

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Cod QR de inclus

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

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

reagila 3 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.\*

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
NS:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 3 mg capsule  
cariprazină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 4,5 mg capsule  
cariprazină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 4,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și Roșu Allura AC (E129). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

21 capsule  
28 capsule  
30 capsule  
49 capsule  
56 capsule  
60 capsule  
84 capsule  
90 capsule  
98 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Cod QR de inclus  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

reagila 4,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.\*

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

NS:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 4,5 mg capsule  
cariprazină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA DE CARTON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 6 mg capsule  
cariprazină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 6 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și Roșu Allura AC (E129). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

capsulă

21 capsule  
28 capsule  
30 capsule  
49 capsule  
56 capsule  
60 capsule  
84 capsule  
90 capsule  
98 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Cod QR de inclus  
[www.reagila.com](http://www.reagila.com)

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapesta  
Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

reagila 6 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.\*

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

NS:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Reagila 6 mg capsule  
cariprazină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter Plc.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

**Reagila 1,5 mg capsule**

**Reagila 3 mg capsule**

**Reagila 4,5 mg capsule**

**Reagila 6 mg capsule**

cariprazină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Reagila și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Reagila
3. Cum să utilizați Reagila
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Reagila
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este Reagila și pentru ce se utilizează

Reagila conține substanța activă cariprazină și aparține unui grup de medicamente numite antipsihotice. Este utilizată pentru tratamentul adulților cu schizofrenie.

Schizofrenia este o afecțiune caracterizată prin simptome cum sunt: să auziți, să vedeți sau să simțiți lucruri care nu există în realitate (halucinații), neîncredere, convingeri greșite, vorbire de neînțeles și aplatizare comportamentală și emoțională. Oamenii care au această afecțiune se pot simți și deprimați, vinovați, neliniștiți, tensionați sau să nu fie capabili să înceapă sau să continue activitățile planificate, să nu dorească să vorbească, pot prezenta lipsa răspunsului emoțional la o situație care, în mod normal, ar stimula sentimente la alte persoane.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Reagila

#### Nu utilizați Reagila:

- dacă sunteți alergic la cariprazină sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă luați medicamente utilizate pentru tratamentul:
  - hepatitei cauzate de virusul hepatitei C (medicamente care conțin boceprevir și telaprevir)
  - infecțiilor cu bacterii (medicamente care conțin claritromicină, telitromicină, eritromicină și nafcilină)
  - tuberculozei (medicamente care conțin rifampicină)
  - infecțiilor cu HIV (medicamente care conțin cobicistat, indinavir, nelfinavir, ritonavir,

- saquinavir, efavirenz și etravirină)
- infecțiilor cu ciuperci (medicamente care conțin itraconazol, posaconazol, voriconazol și fluconazol)
- sindromului Cushing – atunci când corpul produce un exces de cortizol (medicamente care conțin ketoconazol)
- depresiei (remedii pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum* și medicamente care conțin nefazodonă)
- epilepsiei și convulsiilor (medicamente care conțin carbamazepină, fenobarbital și fenitoină)
- bolilor inimii (medicamente care conțin diltiazem și verapamil)
- somnolenței (medicamente care conțin modafinil)
- tensiunii arteriale crescute la nivelul vaselor de sânge din plămâni (medicamente care conțin bosentan).

### **Atenționări și precauții**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- dacă aveți orice gânduri sau simțiri că trebuie să vă faceți rău sau să vă sinucideți. Probabilitatea de apariție a gândurilor și comportamentelor suicidare este mai mare la începutul tratamentului.
- dacă aveți o combinație de febră, transpirații, respirație mai rapidă, rigiditate musculară și moleșală sau somnolență (pot fi semne ale sindromului neuroleptic malign).

Înainte să luați Reagila, sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut vreodată sau începeți să aveți neliniște și incapacitate de a sta liniștit. Aceste simptome pot să apară devreme în timpul tratamentului cu Reagila. Dacă se întâmplă așa, spuneți medicului dumneavoastră.
- ați avut vreodată sau începeți să aveți mișcări involuntare, anormale, cel mai frecvent la nivelul limbii sau feței. Dacă se întâmplă așa, spuneți medicului dumneavoastră.
- afectare a vederii. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să mergeți la oftalmolog.
- aveți bătăi neregulate ale inimii sau altcineva din familia dumneavoastră are istoric de bătăi neregulate ale inimii (incluzând așa-numita prelungire a intervalului QT observată pe monitorizarea ECG), și spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente, deoarece aceste lucruri pot cauza sau agrava această modificare ECG.
- aveți tensiune arterială mare sau mică, o boală cardiovasculară. Va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă verifice tensiunea arterială în mod regulat.
- aveți amețeli când vă ridicați în picioare din cauza unei scăderi bruște a tensiunii arteriale, care poate cauza leșin
- ați avut vreodată cheaguri de sânge, sau cineva din familia dumneavoastră a avut vreodată cheaguri de sânge, deoarece medicamentele pentru tratamentul schizofreniei au fost asociate cu formarea de cheaguri de sânge
- ați avut vreodată accident vascular cerebral, în special dacă sunteți mai în vârstă sau știți că aveți alți factori de risc pentru accident vascular cerebral. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice semne de accident vascular cerebral.
- aveți demență (pierdere a memoriei și a altor abilități mentale), în special dacă sunteți în vârstă
- aveți boală Parkinson
- aveți diabet zaharat sau factori de risc pentru diabet zaharat (de exemplu: obezitate, sau dacă un membru al familie dumneavoastră are diabet zaharat). Va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrația zahărului în sânge, în mod regulat, deoarece Reagila poate cauza creșterea acesteia. Semnele unei concentrații crescute a zahărului în sânge sunt sete excesivă, eliminarea unei cantități mari de urină, creștere a poftei de mâncare și senzație de slăbiciune.
- ați avut vreodată convulsii (crize epileptice) sau epilepsie.

### Creștere în greutate

Reagila poate cauza creștere semnificativă în greutate, ceea ce va poate afecta sănătatea. Ca urmare,

medicul dumneavoastră vă va verifica greutatea corporală în mod regulat.

### Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficiente în timp ce utilizează Reagila și timp de cel puțin 10 săptămâni după întreruperea tratamentului. Dacă utilizați contraceptive hormonale trebuie să utilizați și o metodă așa-numită de tip barieră (de exemplu prezervativ sau diafragmă), (vezi secțiunea Sarcina și alăptarea).

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă administrarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor referitoare la acești pacienți.

### **Reagila împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Nu puteți lua anumite medicamente împreună cu Reagila (vezi secțiunea Nu utilizați Reagila).

Utilizarea Reagila împreună cu unele medicamente poate necesita modificarea dozei de Reagila sau a celuilalt medicament. Acestea sunt medicamente care conțin digoxină, utilizate în tratamentul bolilor inimii, medicamente care subțiază sângele care conțin dabigatran, sau medicamente care vă afectează funcțiile mentale.

Dacă utilizați contraceptive hormonale trebuie utilizată și o așa-numită metodă de tip barieră (vezi secțiunea Sarcina și alăptarea, de mai jos).

### **Reagila împreună cu alimente, băuturi și alcool**

Nu trebuie să beți suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Reagila. Trebuie evitat consumul de alcool în timp ce utilizați Reagila.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu Reagila. Chiar și după întreruperea tratamentului, contracepția trebuie utilizată timp de cel puțin 10 săptămâni după administrarea ultimei doze de Reagila. Acest lucru este necesar deoarece medicamentul va rămâne în corpul dumneavoastră o perioadă după de ați luat ultima doză. Dacă utilizați contraceptive hormonale trebuie utilizată, de asemenea, o așa-numită metodă de tip barieră (de exemplu prezervativ sau diafragmă). Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre alegerea unor metode adecvate de contracepție.

#### Sarcina

Nu luați acest medicament în timpul sarcinii decât dacă v-a spus medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră decide că trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, medicul vă va monitoriza cu atenție copilul, după naștere. Acest lucru este necesar deoarece pot apărea următoarele simptome la nou-născuții ale căror mame au utilizat acest medicament în ultimul trimestru (ultimele trei luni) de sarcină:

- tremurături, rigiditate musculară și/sau slăbiciune, somnolență, agitație, probleme ale respirației și dificultăți la alimentație.

Dacă oricare dintre aceste simptome apare la copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### Alăptarea

Nu alăptați dacă utilizați Reagila, deoarece nu poate fi exclus un risc pentru copil. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Există un risc minor sau moderat ca medicamentul să poată afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu acest medicament pot să apară: moleșeală, amețeli și probleme de vedere (vezi pct. 4). Nu conduceți vehicule sau nu folosiți orice unelte sau utilaje până când știți că acest medicament nu vă afectează negativ.

### **Reagila 3 mg, 4,5 mg și 6 mg capsule conțin Roșu Allura AC (E129)**

Roșu Allura AC este un agent de colorare care poate provoca reacții alergice.

## **3. Cum să utilizați Reagila**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de inițiere recomandată este de 1,5 mg, o dată pe zi, administrată pe cale orală. Ulterior, doza poate fi ajustată treptat de către medicul dumneavoastră, cu câte 1,5 mg, în funcție de modul în care funcționează tratamentul pentru dumneavoastră.

Doza maximă nu trebuie să depășească 6 mg o dată pe zi.

Luați Reagila la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Dacă ați luat alt medicament pentru tratamentul schizofreniei înaintea începerii administrării Reagila, medicul dumneavoastră va decide dacă medicamentul antipsihotic utilizat anterior va fi întrerupt treptat sau imediat, precum și cum să ajusteze doza de Reagila. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va spune cum să procedați dacă treceți de la Reagila la un alt medicament.

#### Pacienți cu probleme ale rinichilor sau ficatului

Dacă aveți probleme grave ale rinichilor sau ficatului este posibil ca Reagila să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### Pacienți vârstnici

Medicul dumneavoastră va alege cu atenție doza corespunzătoare necesităților dumneavoastră. Reagila nu trebuie utilizat la pacienții vârstnici cu demență (pierdere a memoriei).

### **Dacă utilizați mai mult Reagila decât trebuie**

Dacă ați utilizat mai mult Reagila decât v-a recomandat medicul sau dacă, de exemplu, l-a luat un copil din greșeală, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital și luați cu dumneavoastră cutia medicamentului. Este posibil să aveți amețeli din cauza tensiunii arteriale mici sau să aveți bătăi anormale ale inimii, este posibil să vă simțiți somnoros, obosit, sau să aveți mișcări anormale ale corpului și să vă fie dificil să stați ridicat sau să mergeți.

### **Dacă uitați să utilizați Reagila**

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care trebuie să luați următoarea doză, săriți peste doza omisă și continuați ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă uitați să luați două sau mai multe doze, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **Dacă încetați să utilizați Reagila**

Dacă încetați să utilizați acest medicament, medicamentul nu va mai avea efect. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu modificați sau întrerupeți doza zilnică de Reagila decât dacă vă spune medicul dumneavoastră, deoarece este posibil ca simptomele să reapară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă aveți:

- o reacție alergică severă manifestată prin febră, umflare a gurii, feței, buzelor sau limbii, scurtare a respirației, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale (*reacții adverse rare*).
- o combinație de febră, transpirații, rigiditate musculară și moleșală sau somnolență. Acestea pot fi semnele așa-numitului sindrom neuroleptic malign (*reacții adverse cu frecvență necunoscută*).
- dureri la nivelul mușchilor, fără o cauză evidentă, crampe musculare sau slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne ale distrugerii mușchilor, care pot cauza probleme foarte grave ale rinichilor (*reacții adverse rare*).
- cheaguri de sânge la nivelul venelor, în special din membrele inferioare (simptomele includ umflare, durere și înroșire la nivelul membrului inferior), care se pot deplasa prin vasele de sânge până la nivelul plămânilor, cauzând durere în piept și dificultăți la respirație (*reacții adverse cu frecvență necunoscută*).
- gânduri sau senzații că trebuie să vă faceți rău sau să vă sinucideți, tentativă de suicid (*reacții adverse mai puțin frecvente*).

#### Alte reacții adverse

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- senzație de neliniște și incapacitate de a sta într-un loc
- Parkinsonism - o afecțiune medicală cu multe simptome diverse, care includ: mișcări reduse sau lente, încetinire a gândirii, mișcare sacadată atunci când se îndoaie membrele (rigiditate în roată dințată), pași târșâiți, tremurături, expresie facială redusă sau absentă, rigiditate musculară, secreție de salivă în exces.

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- anxietate
- somnolență, dificultăți de somn, vise anormale, coșmaruri, mers în somn
- amețeli
- mișcări de răsucire involuntare și posturi ciudate
- scrâșnire excesivă a dinților sau încleștare a maxilarului, salivă în exces, clipit persistent ca răspuns la atingerea frunții (un reflex anormal), probleme ale mișcării, tulburare a mișcării limbii (acestea sunt numite simptome extrapiramidale)
- vedere încețoșată
- tensiune arterială mare
- bătăi rapide, neregulate ale inimii
- poftă de mâncare redusă sau crescută
- greață, vărsături, constipație
- creștere a greutateii corporale
- oboseală
- **următoarele pot fi observate la analizele de laborator:**
  - creștere a concentrațiilor enzimelor ficatului în sânge
  - creștere a concentrației de creatin fosfokinază în sânge
  - concentrații anormale de lipide (de exemplu colesterol și/sau grăsimi) în sânge.

*Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

- depresie
- confuzie instalată brusc și severă
- senzație de învârtire
- senzație de atingere neplăcută, anormală
- moleșeală, lipsă a energiei sau lipsă a interesului pentru a face ceva
- mișcări involuntare, cel mai frecvent la nivelul limbii sau feței. Acestea pot apărea după utilizare un timp mai scurt sau mai lung.
- dorință sexuală scăzută sau crescută, probleme ale erecției
- iritație la nivelul ochilor, presiune crescută în interiorul ochilor, vedere slabă
- probleme de concentrare pentru a vedea la distanță sau pentru a vedea de aproape
- tensiune arterială mică
- traseu ECG anormal, impulsuri nervoase anormale la nivelul inimii
- bătăi lente, neregulate ale inimii
- sughiț
- senzație de arsură în capul pieptului
- sete
- durere la eliminarea urinei
- eliminare a urinei anormal de frecvent și în cantități anormal de mari
- mâncărimi, erupție trecătoare pe piele
- diabet zaharat
- următoarele pot fi observate la analizele de laborator:
  - concentrații anormale de sodiu în sânge
  - creștere a concentrațiilor de glucoză în sânge (zahărul din sânge), creștere a concentrațiilor de pigment biliar (bilirubină) în sânge
  - anemie (număr mic de celule roșii în sânge)
  - creștere a numărului unui tip de celule albe în sânge
  - valori reduse ale hormonului de stimulare a glandei tiroide (TSH) în sânge.

*Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)*

- convulsii
- pierdere a memoriei, pierdere a capacității de a vorbi
- disconfort la nivelul ochilor la expunerea la lumină puternică
- încețoșare a cristalinelor (lentila din interiorul ochiului), care cauzează o scădere a vederii (cataractă)
- dificultăți la înghițire
- scădere a numărului unui tip de celule albe în sânge; aceasta vă poate crește probabilitatea de a prezenta infecții
- glandă tiroidă cu activitate redusă.

*Reacții adverse cu frecvență necunoscută, frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- inflamație la nivelul ficatului (dureri la nivelul părții superioare, drepte, a abdomenului, îngălbenire a ochilor și pielii, slăbiciune, febră).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\***. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Reagila**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai sunt folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Reagila**

- Substanța activă este cariprazină.  
Reagila 1,5 mg capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 1,5 mg.  
Reagila 3 mg capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 3 mg.  
Reagila 4,5 mg capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 4,5 mg.  
Reagila 6 mg capsule: Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 6 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Reagila 1,5 mg capsule: amidon de porumb pregelatinizat, stearat de magneziu, dioxid de titan (E171), gelatină, cerneală neagră (shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de potasiu).  
  
Reagila 3 mg capsule: amidon de porumb pregelatinizat, stearat de magneziu, Roșu allura AC (E129), albastru strălucitor FCF (E133), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), gelatină, cerneală neagră (shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de potasiu).  
  
Reagila 4,5 mg capsule: amidon de porumb pregelatinizat, stearat de magneziu, Roșu allura AC (E129), albastru strălucitor FCF (E133), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), gelatină, cerneală albă (shellac, dioxid de titan (E171), propilenglicol, simeticonă).  
  
Reagila 6 mg capsule: amidon de porumb pregelatinizat, stearat de magneziu, albastru strălucitor FCF (E133), Roșu allura AC (E129), dioxid de titan (E171), gelatină, cerneală neagră (shellac, oxid negru de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de potasiu).

### **Cum arată Reagila și conținutul ambalajului**

- Reagila 1,5 mg capsule: Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare alb opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 1.5” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.
- Reagila 3 mg capsule: Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 3” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

- Reagila 4,5 mg capsule: Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare verde opac, gravate cu „GR 4.5” pe corpul capsulei, cu cerneală albă. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.
- Reagila 6 mg capsule: Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 3 (lungime de aproximativ 15,9 mm), cu capac de culoare violet opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 6” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

Capsulele sunt ambalate în cutii cu blistere rigide, transparente, din PVC/PE/PVdC, sigilate termic cu folie din aluminiu.

Reagila 1,5 mg și Reagila 3 mg capsule sunt disponibile în cutii care conțin 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

Reagila 4,5 mg și Reagila 6 mg capsule sunt disponibile în cutii care conțin 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapesta  
Ungaria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

Recordati BVBA  
Tél/Tel: +32 2 46101 36

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Recordati BVBA  
Tél/Tel: + 32 2 46101 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**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Recordati Pharma GMBH  
Tel: + 49 731 70470

#### **Nederland**

Recordati BVBA  
Tel: + 32 2 46101 36 (België)

#### **Eesti**

Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 608 5301

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Recordati Austria GmbH  
Tel: + 43 676 353 0 262



**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Recordati Ireland Limited  
Tel: + 353 21 4379400

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Gedeon Richter Plc. pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67845338

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Recordati AB  
Tel: +46 8 545 80 230

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Recordati Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: + 44 1491 576336

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informare**

Sunt disponibile informații detaliate și actualizate referitoare la acest medicament prin scanarea codului QR inclus mai jos sau pe cutie cu un smartphone.

De asemenea, aceeași informație este disponibilă la următoarea adresă: [www.reagila.com](http://www.reagila.com).

Cod QR de inclus + [www.reagila.com](http://www.reagila.com)

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului : <http://www.ema.europa.eu>