

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės
RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės
RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės
RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,25 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 45,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 45,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 45 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 44,1 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 43,1 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg breksipirazolo (*brexpiprazolum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 42,2 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rudos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „0.25“.

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai oranžinės apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „0.5“.

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „1“.

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai žalios apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „2“.

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „3“.

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „4“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

RXULTI skirtas šizofrenija sergančių suaugusiųjų ir 13 metų bei vyresnių paauglių gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiųjų populiacija

Rekomenduojama pradinė breksipirazolo dozė yra 1 mg vieną kartą per parą, vartojama nuo 1-osios iki 4-osios dienos.

Atsižvelgiant į paciento klinikinį atsaką ir toleravimą, breksipirazolo dozė galima titruoti iki 2 mg vieną kartą per parą nuo 5-osios iki 7-osios dienos, o paskui – iki 4 mg 8-ąją dieną.

Rekomenduojama tikslinė dozė yra nuo 2 mg iki 4 mg vieną kartą per parą. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 4 mg.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama pradinė breksipirazolo dozė 1–4 dienomis yra 0,5 mg vieną kartą per parą.

Nuo 5 iki 7 dienos breksipirazolo dozė turi būti padidinama iki 1 mg vieną kartą per parą, o 8 dieną – iki 2 mg. Savaitiniai dozės padidinimai galimi 1 mg žingsniais, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą.

Rekomenduojama tikslinė dozė yra nuo 2 mg iki 4 mg vieną kartą per parą. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 4 mg.

Kitų antipsichozinių vaistinių preparatų keitimas breksipirazolu

Gydymą kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais keičiant breksipirazolu, pravartu taikyti

laipsnišką kryžminį dozių titravimą, palaipsniui nutraukiant ankstesnį gydymą, kai pradedamas gydymas breksipirazolu.

Breksipirazolo keitimas kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais

Gydymą breksipirazolu keičiant kitais antipsichoziniais vaistiniais preparatais, laipsniško kryžminio dozių titravimo nereikia. Nutraukus breksipirazolo vartojimą reikia pradėti gydymą mažiausia kito antipsichozinio vaistinio preparato doze. Reikia atsižvelgti į tai, kad breksipirazolo koncentracija plazmoje mažėja laipsniškai ir vaistinis preparatas visiškai pasišalina per 1–2 savaites.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Breksipirazolo saugumas ir veiksmingumas gydant šizofreniją 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams neištirti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Mažiausios veiksmingos ir saugios dozės šiai populiacijai rekomenduoti negalima.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama didžiausia dozė pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba stipriai sutrikusi, sumažinama iki 3 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama didžiausia dozė pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba stipriai sutrikusi (≥ 7 balai pagal Čaildo ir Pju (*Child-Pugh*) skalę), sumažinama iki 3 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Silpnas CYP2D6 metabolizmas

Pacientams, kuriems diagnozuotas silpnas CYP2D6 metabolizmas, dozavimas turi būti modifikuojamas skiriant pusę rekomenduojamos dozės. Stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių vartojantiems pacientams, kuriems diagnozuotas silpnas CYP2D6 metabolizmas, dozė turi būti modifikuojama papildomai, skiriant ketvirtį rekomenduojamos dozės (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Dozės koregavimas dėl vaistinių preparatų sąveikos

Pacientams, kartu vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių ar induktorių arba stiprių CYP2D6 inhibitorių, dozę reikia koreguoti. Nutraukus CYP3A4 inhibitoriaus ar induktoriaus arba CYP2D6 inhibitoriaus vartojimą, gali reikėti breksipirazolo dozę pakeisti į skirtą prieš pradedant vartoti vaistinius preparatus kartu (žr. 4.5 skyrių). Jeigu pakoregavus RXULTI dozę vis tiek pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, reikia iš naujo įvertinti RXULTI skyrimo kartu su CYP2D6 arba CYP3A4 inhibitoriais būtinybę.

1 lentelė. RXULTI dozės koregavimas pacientams, kurių silpnas CYP2D6 metabolizmas ir kurie kartu vartoja CYP inhibitorių

Veiksniai	Koreguota dozė
Silpnas CYP2D6 metabolizmas	
Diagnozuotas silpnas CYP2D6 metabolizmas	Skirti pusę rekomenduojamos dozės
Diagnozuotas silpnas CYP2D6 metabolizmas ir vartoja stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių	Skirti ketvirtį rekomenduojamos dozės
Pacientai, vartojantys CYP2D6 inhibitorių ir (arba) CYP3A4 inhibitorių	
Stiprūs CYP2D6 inhibitoriai	Skirti pusę rekomenduojamos dozės
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai	Skirti pusę rekomenduojamos dozės
Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitoriai kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais	Skirti ketvirtį rekomenduojamos dozės

Pacientai, vartojantys stiprių CYP3A4 induktorių

Breksiprazolo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu), pacientui, kurio būklė breksiprazolu stabilizuota, kasdienę breksiprazolo dozę reikia palaipsniui titruoti per 1-2 savaitių laikotarpį iki dvigubos rekomenduojamos dozės. Paskui, jei atsižvelgiant į klinikinį atsaką reikia toliau koreguoti dozę, dozę galima padidinti iki ne didesnės kaip trigubos rekomenduojamos paros dozės. Jeigu breksiprazolo vartojama kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, jo paros dozė privalo būti ne didesnė kaip 12 mg. Jeigu skiriant vieną kartą per parą vaistinio preparato didžiausioji ir mažiausioji koncentracijos stipriai svyruoja, patartina breksiprazolo dozę padalyti ir vartoti du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 induktorių poveikis pasireiškia priklausomai nuo laiko ir stipriausią veikimą gali pasiekti ne trumpiau kaip po 2 savaitių po vartojimo pradžios. Ir atvirkščiai, nutraukus vartojimą gali praeiti ne trumpiau kaip 2 savaitės, kol sumažės CYP3A4 indukcinis poveikis.

Vaikų populiacija

Breksiprazolo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems nei 13 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes galima vartoti su maistu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kol pagerės nuo psichozės gydomo paciento klinikinė būklė, gali praeiti nuo kelių dienų iki kelių savaitių, kurių metu pacientą reikia atidžiai stebėti.

Mintys apie savižudybę ir savižudiškas elgesys

Su savižudybe susijusio elgesio apraiškos būdingos psichozėms bei nuotaikos sutrikimams, ir gauta pranešimų apie tam tikrais atvejais netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas antipsichoziniais vaistiniais preparatais arba jie pakeisti (įskaitant gydymą breksiprazolu), pasireiškusias tokio elgesio apraiškas (žr. 4.8 skyrių). Didelės rizikos pacientus, gydomus antipsichoziniais vaistiniais preparatais, būtina atidžiai stebėti.

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Breksiprazolo poveikis pacientams, turėjusiems miokardo infarktą ar išeminę širdies ligą arba kliniškai reikšmingą širdies ir kraujagyslių sistemos ligą, neįvertintas, nes tokie pacientai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti.

Breksiprazolą reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga (yra miokardo infarkto arba išeminės širdies ligos, širdies nepakankamumo arba laidumo sutrikimų anamnezė), galvos smegenų kraujagyslių liga, ir esant būkliui, kai tikėtinas paciento polinkis į hipotenziją (dėl dehidratacijos, hipovolemijos ir gydymo antihipertenziniais vaistiniais preparatais) arba hipertenziją (įskaitant greitai didėjančią arba piktybinę).

QT intervalo pailgėjimas

Antipsichozinius vaistinius preparatus vartojantiems pacientams gali pailgėti QT intervalas. Klinikinių tyrimų metu gauta tik keletas pranešimų apie nežymiai pailgėjusį QT intervalą vartojant breksiprazolą. Breksiprazolo reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, kurių šeimos anamnezėje yra QT pailgėjimo atvejų, kuriems yra elektrolitų pusiausvyros sutrikimų arba atveju, kai kartu vartojama kitų vaistinių preparatų, galinčių pailginti QT intervalą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Venų tromboembolija

Užfiksuota venų tromboembolijos (VTE) atvejų vartojant vaistinių preparatų nuo psichozės. Šių vaistinių preparatų vartojantys pacientai dažnai turi įgytų VTE rizikos veiksnių, todėl prieš skiriant breksipirazolo reikia nustatyti visus galimus VTE rizikos veiksnius, o juo gydant reikia imtis profilaktikos priemonių.

Ortostatinė hipotenzija ir sinkopė

Gali pasireikšti šios su ortostatine (pozicine) hipotenzija susijusios nepageidaujamos reakcijos: galvos svaigimas, svaigulys ir tachikardija. Paprastai šios reakcijos stipriausiai pasireiškia gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais pradžioje ir padidinus dozę. Pacientais, kuriems padidėjusi tokių nepageidaujamų reakcijų rizika (pvz., senyviems asmenims) arba kuriems padidėjusi hipotenzijos komplikacijų išsivystymo rizika, laikomi asmenys, kuriems yra dehidratacijos, hipovolemijos reiškinių, kuriems skiriamas gydymas antihipertenziniais vaistiniais preparatais ir kuriems anksčiau nustatyta širdies bei kraujagyslių sistemos ligų (pvz., širdies nepakankamumas, miokardo infarktas, išemija arba širdies laidumo sutrikimas) arba galvos smegenų kraujagyslių ligų, o taip pat pacientai, dar nevartoję antipsichozinių vaistinių preparatų. Tokiems pacientams pravartu skirti mažesnę pradinę dozę ir ją lėčiau titruoti, be to, reikia stebėti svarbius organizmo būklės rodiklius, susijusius su ortostaze (žr. 4.2 skyrių).

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)

Gauta pranešimų apie su antipsichoziniu gydymu, įskaitant breksipirazolą, susijusį simptomų kompleksą, vadinamą piktybiniu neurolepsiniu sindromu (PNS), galintį pasibaigti mirtimi (žr. 4.8 skyrių). PNS pasireiškia šiais klinikiniais simptomais: hiperpireksija, raumenų sąstingiu, psichikos pokyčiu ir autonominės nervų sistemos nestabilumu (nereguliariu pulsu arba kraujospūdžiu, tachikardija, smarkiu prakaitavimu ir širdies ritmo sutrikimu). Papildomi požymiai gali būti kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas, mioglobinurija (rabdomiolizė) ir ūminis inkstų nepakankamumas. Pacientui atsiradus požymių ir simptomų, rodančių PNS, ar dėl neaiškių priežasčių labai padidėjus kūno temperatūrai be papildomų klinikinių PNS apraiškų, breksipirazolo vartojimą būtina nedelsiant nutraukti.

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)

Ekstrapiramidiniai simptomai (įskaitant ūminę distoniją) yra žinomas antipsichozinių vaistinių preparatų grupės poveikis. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuota EPS, breksipirazolą reikia skirti atsargiai.

Vėlyvoji diskinezija

Tai nevalingais diskineziniais judesiais pasireiškiantis sindromas, kuris gali būti negrįžtamas ir atsirasti pacientams, gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais. Nors atrodo, kad dažniausiai sindromas išsivysto senyviems pacientams (ypač senyvoms moterims), gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais pradžioje negalima patikimai prognozuoti, kuriems pacientams gali išsivystyti šis sindromas, remiantis ligotumo įverčiu. Jeigu breksipirazolo vartojančiam pacientui atsiranda vėlyvosios diskinezijos požymių ir simptomų, reikia apsvarstyti, ar sumažinti dozę arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Šie simptomai su laiku gali stiprėti arba pasireikšti net ir nutraukus gydymą.

Galvos smegenų kraujagyslių nepageidaujamos reakcijos

Placebu kontroliuojamais kai kurių antipsichozinių vaistinių preparatų tyrimais su demencija sergančiais senyvais žmonėmis nustatytos dažnesnės galvos smegenų kraujagyslių nepageidaujamos reakcijos (galvos smegenų kraujotakos sutrikimai ir praeinantys smegenų išemijos priepuoliai), įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus, palyginti su placebo vartojusiais tiriamaisiais.

Senyvi pacientai, sergantys su demencija susijusia psichoze

Breksipirazolas su senyvais demencija sergančiais pacientais netirtas ir dėl padidėjusios bendrosios mirštamumo rizikos senyvų demencija sergančių pacientų juo gydyti nerekomenduojama.

Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Gauta pranešimų apie atipiniais antipsichoziniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams

pasireiškusią hiperglikemiją, kuri kartais buvo ypač didelė ir susijusi su ketoacidoze arba hiperosmozine koma, arba mirtimi. Rizikos veiksniai, galintys predisponuoti pacientams sunkias komplikacijas, yra nutukimas ir šeiminė diabeto anamnezė.

Reikia stebėti bet kokiais antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant brekspiprazolą, gydomus pacientus dėl hiperglikemijos požymių ir simptomų (pvz., polidipsijos, poliurijos, polifagijos ir silpnumo). Prieš pradėdant gydymą antipsichoziniais vaistiniais preparatais arba iškart jį pradėjus reikia nustatyti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius. Gydant ilgą laiką reikia reguliariai stebėti gliukozės koncentraciją plazmoje, ar nesuprastėjo glikemijos valdymas.

Kūno svorio prieaugis ir dislipidemija

Antipsichoziniai vaistiniai preparatai, įskaitant brekspiprazolą, susiję su metaboliniais pokyčiais, įskaitant kūno svorio prieaugį ir dislipidemiją. Pastebėta, kad svorio prieaugis pasitaiko tuo dažniau, kuo ilgiau tęsiamas gydymas brekspiprazolu (žr. 4.8 skyrių). Pradedant gydymą reikia įvertinti lipidų koncentracijas. Pradedant gydymą ir jo metu rekomenduojama atlikti klinikinį kūno masės ir lipidų kiekio stebėjimą.

Traukuliai

Kaip ir skiriant kitų vaistinių preparatų nuo psichozės, pacientus, kuriems anksčiau buvo traukulių arba kitų būklių, kurioms esant gali sumažėti priepuolių slenkstis, brekspiprazolu reikia gydyti atsargiai. Gauta pranešimų apie vartojant brekspiprazolą pasireiškusių traukulių (žr. 4.8 skyrių).

Kūno temperatūros reguliavimas

Su antipsichoziniais vaistiniais preparatais siejamas organizmo gebos mažinti bazinę kūno temperatūrą praradimas. Skiriant brekspiprazolą reikia atitinkamai stebėti pacientus, galinčius patirti būklių, kurioms esant gali padidėti bazinė kūno temperatūra (pvz., dėl didelio fizinio krūvio, ekstremalaus karščio poveikio, kartu vartojamų anticholinerginio poveikio vaistinių preparatų arba dehidratacijos).

Disfagija

Su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu siejamas stemplės peristaltikos sutrikimas ir aspiracija. Pacientams, kuriems kyla aspiracinės pneumonijos rizika, brekspiprazolą reikia skirti atsargiai.

Impulsų kontrolės sutrikimai

Gauta pranešimų apie brekspiprazolu gydomiems pacientams pasireiškusių impulsų kontrolės sutrikimus, įskaitant patologinio potraukio azartiniais lošimams sutrikimą. Pacientus gali varginti padidėję troškimai, ypač potraukis lošti, ir negebėjimas tokių troškimų suvaldyti brekspiprazolo vartojimo laikotarpiu. Gauta pranešimų apie kitus padidėjusius troškimus, kaip antai kompulsinio seksualinio elgesio atvejus, kompulsinį pirkimą, besaikį valgymą ir kitokį impulsyvų bei su neįveikiamu potraukiu susijusį elgesį. Pacientams, anksčiau turėjusiems impulsų kontrolės sutrikimų, gali kilti didesnė rizika, todėl juos reikia atidžiai stebėti. Kadangi pacientai patys gali nejausti, kad jų elgesys nenormalus, vaistinių preparatų skiriantys specialistai turi konkrečiai paklausti pacientų arba jų globėjų, ar brekspiprazolo vartojimo laikotarpiu neatsirado nauji arba nesustiprėjo ankstesni impulsų kontrolės sutrikimai arba su neįveikiamu potraukiu susijęs elgesys. Reikia pabrėžti, kad impulsų kontrolės sutrikimai gali būti susiję su pagrindine liga; tačiau tam tikrais atvejais pranešta, kad troškimai išnyko sumažinus dozę arba nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Laiku neatpažintas su neįveikiamu potraukiu susijęs elgesys gali sukelti žalą pacientui ir kitiems žmonėms. Jeigu pacientui pasireiškia tokių troškimų brekspiprazolo vartojimo metu, apsvarstykite dozės sumažinimo arba vaistinio preparato vartojimo nutraukimo galimybę (žr. 4.8 skyrių).

Leukopenija, neutropenija ir agranulocitozė

Gauta pranešimų apie gydymo antipsichoziniais vaistiniais preparatais metu išsivysčiusią leukopeniją, neutropeniją ir agranulocitozę (įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus). Galimi leukopenijos ir (arba) neutropenijos rizikos veiksniai yra esamas mažas baltųjų kraujo ląstelių (BKL) skaičius ir vaistinių preparatų sukeltos leukopenijos ir (arba) neutropenijos anamnezė. Pacientams, kurių BKL skaičius mažas ir kurie yra turėję vaistinių preparatų sukeltą leukopeniją ir (arba) neutropeniją, per pirmuosius kelis gydymo mėnesius reikia dažnai atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (BKT) ir nutraukti gydymą brekspiprazolu pasirodžius pirmųjų BKL mažėjimo požymių, kai kitų priežastinių veiksnių nėra.

Neutropeniją turinčius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar jie nekarščiuoja, ar nepasireiškia infekcijos požymių, o tokių simptomų arba požymių atsiradus – nedelsiant gydyti. Sunkią neutropeniją (kai absoliutūs neutrofilų skaičius $< 1\,000/\text{mm}^3$) turintiems pacientams gydymą breksipirazolu reikia nutraukti ir stebėti jų BKL skaičių iki atsistatys.

Prolaktinas

Breksipirazolas gali padidinti prolaktino koncentraciją. Su gydymu breksipirazolu susijęs padidėjimas paprastai būna lengvas ir gali išnykti tolesnio vartojimo metu, nors tam tikrais nedažniais atvejais toks poveikis gali išlikti toliau vartojant vaistinių preparatą (žr. 4.8 skyrių).

Laktozė

RXULTI plėvele dengtose tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Breksipirazolą daugiausia metabolizuoja CYP3A4 ir CYP2D6.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis breksipirazolui

CYP3A4 inhibitoriai

Stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (po 200 mg du kartus per parą 7 paras) skiriant kartu su per burną vartojama 2 mg breksipirazolo vienkartinė doze, breksipirazolo AUC padidėjo 97 %, o $C_{\max}$ nepakito. Remiantis vaistinių preparatų sąveikos tyrimų rezultatais, skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (itrakonazolu, ketokonazolu, ritonaviru ir klaritromicinu), rekomenduojama koreguoti breksipirazolo dozę sumažinant ją per pusę.

CYP3A4 induktoriai

Stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (po 600 mg du kartus per parą 12 parų) skiriant kartu su per burną vartojama 4 mg breksipirazolo vienkartinė doze, breksipirazolo $C_{\max}$ ir AUC sumažėjo atitinkamai 31 % ir 73 %. Breksipirazolo skiriant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenobarbitaliu, rifampicinu, paprastąja jonažole), bendroji reikiama breksipirazolo paros dozė pasiekiamą rekomenduojamą paros dozę padidinus trigubai. Jeigu breksipirazolo vartojama vieną kartą per parą, kartu skiriant CYP3A4 induktorių susidaro koncentracijos smailės ir koncentracija svyruoja (žr. 4.2 skyrių).

CYP2D6 inhibitoriai

Per burną vartojamą 2 mg breksipirazolo vienkartinę dozę skiriant kartu su stipriu CYP2D6 inhibitoriumi chinidinu (po 324 mg per parą 7 paras), breksipirazolo AUC padidėjo 94 %, o $C_{\max}$ nepakito. Remiantis vaistinių preparatų sąveikos tyrimų rezultatais, skiriant kartu su stipriais CYP2D6 inhibitoriais (chinidinu, paroksetinu ir fluoksetinu), rekomenduojama koreguoti breksipirazolo dozę sumažinant ją per pusę.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės vertinimu tikėtina, kad pacientams, kurių organizmui būdingas stiprus CYP2D6 metabolizmas, vartojantiems CYP3A4 ir CYP2D6 inhibitorių, arba pacientams, kurių CYP2D6 vykdomas metabolizmas silpnas, vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių, susidarys maždaug nuo 4 iki 5 kartų didesnė breksipirazolo koncentracija, todėl tokiems asmenims rekomenduojama koreguoti dozę skiriant ketvirtadalį dozės (žr. 4.2 skyrių).

Galimas breksipirazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, kliniškai reikšminga breksipirazolo farmakokinetinė sąveika su vaistiniais preparatais, metabolizuojamais citochromo P450 fermentų, mažai tikėtina. Breksipirazolas neveikia vaistinių preparatų, kurie yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) nešiklio ir P glikoproteino (P-gp) nešiklio substratai, absorbcijos.

Kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QT intervalą (pvz., moksifloksacinas) arba trikdo elektrolitų pusiausvyrą (pvz., diuretikai, kaip antai furozemidas, bendroflumetiazidas), breksipirazolą reikia skirti atsargiai.

Breksipirazolą skiriant kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie didina kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumą (pvz., statinai, kaip antai simvastatinas), reikia atsižvelgti į tai, kad breksipirazolas gali turėti papildomą KFK aktyvumą didinamąjį poveikį.

Farmakodinaminė sąveika

Informacijos apie breksipirazolo farmakodinaminę sąveiką šiuo metu nėra. Skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais reikia atsargiai. Atsižvelgiant į tai, kad pagrindinis breksipirazolo poveikis yra poveikis centrinei nervų sistemai (CNS), reikia elgtis atsargiai breksipirazolą vartojant kartu su alkoholiu arba kitais CNS veikiančiais vaistiniais preparatais, sukeliančiais panašių nepageidaujamų reakcijų, pvz., opiatais, kaip antai kodeinas arba morfinas (žr. 4.8 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie breksipirazolo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Breksipirazolo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Naujagimiams, kurių motinos trečiojo nėštumo trimestro metu vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant breksipirazolą), gresia nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) abstinencijos simptomus, kurie gali būti įvairaus sunkumo ir trukmės. Gauta pranešimų apie ažitaciją, hipertonią, hipotonią, tremorą, mieguistumą, kvėpavimo distresą ir žindymo sutrikimą. Taigi, naujagimius reikia atidžiai stebėti.

Žindymas

Nežinoma, ar breksipirazolas / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad breksipirazolas / metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo breksipirazolu.

Vaisingumas

Breksipirazolo poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė sumažėjusį patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Breksipirazolas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai dėl galimo poveikio nervų sistemai, pvz., sedacijos ir svaigulio, kurie yra dažnos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos suaugusiųjų reakcijos į vaistinių preparatų (NRV) buvo akatizija (5,6 %) ir svorio didėjimas (3,9 %), o paauglių – pykinimas (6,4 %), mieguistumas (4,5 %) ir akatizija (3,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

NRV, susijusių su gydymu brekspirozolu, pasireiškimo dažnis pateiktas lentelėje toliau. Lentelė sudaryta remiantis pranešimais apie nepageidaujamąs reakcijas, gautais trumpalaikių placebo kontroliuojamų II ir III fazės suaugusiųjų klinikinių tyrimų metu skiriant atitinkamas terapines dozes (nuo 2 mg iki 4 mg) ir trumpalaikių placebo kontroliuojamų 3 fazės vaikų klinikinių tyrimų metu skiriant atitinkamas terapines dozes (nuo 1 mg iki 4 mg).

Visos NRV išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

OSK	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Bėrimas	Angioneurozinė edema Dilgėlinė Veido tinimas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Padidėjęs kūno svoris		
Psichikos sutrikimai			Mėginimas nusižudyti Mintys apie savižudybę	Patologinio potraukio azartiniams lošimams sutrikimas Impulsyvus elgesys Besaikis valgymas Kompulsinis pirkimas Kompulsinis seksualinis elgesys
Nervų sistemos sutrikimai		Akatizija Svaigulys Drebėjimas Mieguistumas ¹	Parkinsonizmas	Traukuliai Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS)
Širdies sutrikimai				Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje
Kraujagyslių sutrikimai			Venų trombozė ir embolija (įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozė) Ortostatinė hipotenzija	

OSK	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai		Viduriavimas Pykinimas Skausmas pilvo viršuje	Dantų ėduonis Meteorizmas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Nugaros skausmas Galūnių skausmas	Mialgija	Rabdomiolizė
Būklės nėštumo, gimdymui ir perinataliniu laikotarpiu				Abstinencijos sindromas naujagimiui (žr. 4.6 skyrių)
Tyrimai	Padidėjusi prolaktino koncentracija kraujyje ²	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	Padidėjęs kraujospūdis Padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	

¹ Taip pat apima sedacija ir hipersomnija.

² Prolaktino koncentracijos kraujyje padidėjimo kategorija nustatyta remiantis galimo klinikinio reikšmingumo (angl. *Potentially clinically relevant*, PCR) kriterijais, kai $> 1 \times$ viršutinė normos riba (VNR).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Suaugusieji

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)

Dažniausiai pasireiškusi su EPS susijusi NRV nuo 2 mg per parą iki 4 mg per parą brekspiprazolo grupėje buvo akatizija (5,6 %), palyginti su 4,5 % placebo grupėje, ir tremoras (2,7 %), palyginti su 1,2 % placebo grupėje. Kitų su EPS susijusių NRV pasireiškimo dažnis, remiantis trumpalaikių kontroliuojamų tyrimų metu gautais pranešimais, buvo diskinezija (0,4 %), ekstrapiramidinis sutrikimas (1,8 %) ir parkinsonizmas (0,4 %). Žr. 4.4 skyrių.

Akatizija

Remiantis fiksuotų dozių tyrimais darytina prielaida, kad brekspiprazolu gydytiems pacientams akatizijos pasireiškimas susijęs su vaistinio preparato doze – kuo didesnė dozė, tuo didesnis dažnis. Akatizijos pasireiškimo dažnis 1 mg per parą, 2 mg per parą ir 4 mg per parą brekspiprazolo vartojusių grupėse atitinkamai siekė 3,0 %, 4,6 % ir 6,5 %, palyginti su 5,2 % dažniu tiriamųjų placebo grupėje.

Trumpalaikių kontroliuojamų tyrimų metu nustatytas panašus akatizijos pasireiškimo dažnis (5,4 %), kaip ir atliekant ilgalaikius atviruosius tyrimus (5,7 %).

Savižudiška elgsena

Trumpalaikių kontroliuojamų tyrimų metu pranešta apie 8 tiriamiesiems gydant pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius (GPNR), susijusius su savižudiška elgsena (0,5 %, 2 sunkūs atvejai, dėl 1 atvejo reikėjo nutraukti gydymą) breksipirazolo vartojusiųjų grupėje ir 3 tiriamiesiems (0,4 %, sunkių nebuvo) placebo grupėje. Ilgalaikių atvirųjų tyrimų metu apie GPNR, susijusius su savižudiška elgsena, pranešta 23 tiriamiesiems (1,6 %). Vykdamas breksipirazolo, skiriamo šizofrenijai gydyti, klinikinio vystymo programą, iš viso užfiksuota viena savižudybė, kuri tyrėjo sprendimu nebuvo susijusi su vaistiniu preparatu. Poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie įvykdytų savižudybių ir mėginimų nusižudyti atvejus. Žr. 4.4 skyrių.

QT intervalo pailgėjimas

Trumpalaikių kontroliuojamų breksipirazolo tyrimų metu pranešta apie 3 GPNR, susijusius su QT pailgėjimu, pasireiškusius nuo 2 mg iki 4 mg grupėje (0,3 %), palyginti su 3 GPNR (0,5 %) pasireiškusiais placebo vartojusiems tiriamiesiems. GPNR pasireiškimo dažnio rodiklis ilgalaikiuose tyrimuose buvo panašus į nustatytąjį trumpalaikiais tyrimais.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotu placebo ir veikliąja medžiaga (moksifloksacinu) kontroliuojamu lygiagrečiųjų grupių tyrimu vertintas breksipirazolo poveikis QT intervalui skiriant terapines (4 mg) ir supratertapines (12 mg) dozes šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu sergantiems tiriamiesiems. Šio tyrimo pogrupių analizė parodė, kad QTc intervalas daugiau pailgėjo tiriamosioms moterims nei vyrams (žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Svorio padidėjimas

Trumpalaikių kontroliuojamų tyrimų metu tiriamųjų, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai (≥ 7 % kūno svorio prieaugis nuo pradinio vertinimo), procentinė dalis nuo 2 mg per parą iki 4 mg per parą breksipirazolo grupėje buvo 9,1 %, palyginti su 3,8 % placebo grupėje.

Ilgalaikių atvirųjų tyrimų metu tiriamųjų, kurių kūno svoris padidėjo kliniškai reikšmingai (≥ 7 % kūno svorio prieaugis), procentinė dalis per bet kurį vizitą siekė 20,7 %, o 0,4 % tiriamųjų dėl svorio prieaugio nutraukė vaistinio preparato vartojimą. Tiriamųjų, kurių svorio prieaugis siekė ≥ 7 % nuo pradinio vertinimo, svoris ilgainiui didėjo ir vidutinis svorio prieaugis 52-ąją savaitę buvo iki 10,2 kg. Vidutinis kūno svorio pokytis visoje breksipirazolo vartojusiųjų grupėje ilgalaikių atvirųjų tyrimų metu 52-ąją savaitę siekė 2,1 kg. Žr. 4.4 skyrių.

Prolaktinas

Trumpalaikių kontroliuojamų tyrimų metu nustatytas prolaktino koncentracijos kraujyje padidėjimo pasireiškimo dažnis nuo 2 mg iki 4 mg breksipirazolo vartojusiųjų grupėje buvo 0,9 %, palyginti su 0,5 % placebo grupėje. Trumpalaikiais tyrimais prolaktino koncentracijos padidėjimas dažniau nustatytas moterims nei vyrams (1,5 %, palyginti su 0,60 %). Be to, prolaktino koncentracijos padidėjimo $> 1 \times \text{VNR}$ dažnis nuo 2 mg iki 4 mg breksipirazolo grupėje moterims buvo 13,7 %, palyginti su 6,4 % placebo grupėje, o vyrams – 11,1 %, palyginti su 10,3 % placebo grupėje. Žr. 4.4 skyrių.

Piktybinis neurolepsinis sindromas

Gauta pranešimų apie su breksipirazolo vartojimu susijusį simptomų kompleksą, vadinamą piktybiniu neurolepsiniu sindromu (PNS), galintį pasibaigti mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Pykinimas

Trumpalaikiuose kontroliuojamuose tyrimuose pykinimo pasireiškimo dažnis nuo 2 mg iki 4 mg breksipirazolo vartojusiųjų grupėje siekė 2,3 %, palyginti su 2,0 % dažniu placebo grupėje. Vėmimo pasireiškimo dažnis buvo 1,0 % breksipirazolą vartojusiųjų grupėje, palyginti su 1,2 % placebo grupėje.

Vertinant lyčių skirtumus, trumpalaikiuose tyrimuose breksipirazolu gydytiems tiriamiesiems pykinimas (4,8 %, palyginti su 2,8 %) ir vėmimas (4,6 % palyginti su 1,4 %) moterims pasireiškė dažniau nei vyrams. Placebą vartojusiems tiriamiesiems pykinimo dažnis vyrams buvo 2,8 %, palyginti su 3,2 % dažniu moterims, o vėmimo dažnis vyrams buvo 3,0 %, palyginti su 2,6 % moterims (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

13 metų ir vyresnių paauglių šizofrenija

Paauglių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti panašus kaip suaugusiųjų.

Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)

Trumpalaikiuose tyimuose akatizija buvo dažniausiai fiksuota su EPS susijusi NRV breksipirazolo 1–4 mg per parą grupėje (3,6 %), palyginti su placebo grupe (2,9 %). Kitų su EPS susijusių NRV dažnis, fiksuotas trumpalaikiuose kontroliuojamuose pacientų vaikų tyimuose, buvo raumenų rigidiškumas (0,9 %), hipokinezija (0,9 %) ir drebinimas (0,9 %).

Akatizija

Breksipirazolu gydytų pacientų vaikų akatizijos dažnis trumpalaikiame randomizuotame dvigubai koduotame tyrime buvo 3,6 %, o placebo vartojusių tiriamųjų – 2,9 %.

Ilgalaikiame atvirojo gydymo tyrime akatizijos dažnis buvo 5,1 %. Žr. 4.4 skyrių.

Savižudiškas elgesys

Trumpalaikiame kontroliuojamame tyrime savižudiško elgesio GPNR buvo užfiksuotas 1 tiriamajam (0,9 %, nesunkus atvejis) iš gydymo breksipirazolu grupės ir nė vieno placebo grupėje. Ilgalaikiame atvirojo gydymo tyrime savižudiško elgesio GPNR buvo užfiksuoti 9 tiriamiesiems (3,1 %). Žr. 4.4 skyrių.

QT intervalo pailgėjimas

Paauglių šizofrenijos tyimuose nebuvo užfiksuota su QT intervalo pailgėjimu susijusių GPNR. Stebėtas paauglių populiacijos saugos profilis laikomas panašiu į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje (žr. 4.4 skyrių).

Svorio padidėjimas

Trumpalaikiame kontroliuojamame tyrime kliniškai reikšmingai priaugusių svorio (≥ 7 % svorio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo) tiriamųjų procentinė dalis breksipirazolo grupėje buvo 8,2 %, palyginti su 4,9 % rodikliu placebo grupėje. Vidutinis svorio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo iki paskutinio vizito buvo 0,8 kg breksipirazolo grupėje ir 0,0 kg placebo vartojusių tiriamųjų. Norint įvertinti normalų augimą, buvo gauti z įverčiai (matuojami standartiniais nuokrypiais [SN]), kurie normalizuoja vertes pagal natūralų vaikų ir paauglių augimą, lyginant su atitinkamo amžiaus ir lyties populiacijos standartais. $<0,5$ SN dydžio z įverčio pokytis laikomas kliniškai nereikšmingu. Šiame tyrime breksipirazolo ir placebo grupėse vidutinio z įverčio pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki paskutinio vizito stebėta nebuvo. 4,5 % tiriamųjų iš breksipirazolo grupės ir 3,9 % tiriamųjų iš placebo grupės pagal amžių ir lytį pakoreguoto kūno svorio z įverčio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo bent 0,5 SN. Svorio priaugimo GPNR buvo užfiksuotas 1,7 % visų breksipirazolo grupės pacientų ir 3,4 % placebo grupės pacientų. Žr. 4.4 skyrių.

Ilgalaikiame atvirojo gydymo tyrime procentinė dalis tiriamųjų, kurių svorio padidėjimas buvo kliniškai reikšmingas (≥ 7 % svorio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo) bet kurio vizito metu breksipirazolu gydytoje grupėje buvo 47,3 %. Vidutinis kūno svorio z įverčio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki paskutinio vizito buvo 0,00 SN, o 21,8 % pacientų pagal amžių ir lytį pakoreguotas kūno svorio z įvertis buvo bent 0,5 SN nuo pradinio įvertinimo rodiklio. Svorio padidėjimo GPNR stebėti 10,9 % tiriamųjų, o apetito padidėjimo, KMI padidėjimo ir liemens apimties padidėjimo GPNR buvo atitinkamai užfiksuoti dviejų, vieno ir vieno tiriamojo atveju.

Prolaktinas

Trumpalaikiame tyrime nebuvo užfiksuota su padidėjusiu prolaktino lygiu susijusių gydant atsirandančių nepageidaujamų reiškinių. Prolaktino lygio padidėjimo dažnis $>1 \times \text{VNR}$ 2–4 mg breksipirazolo grupėje buvo 26,8 % palyginti su 6,3 % placebo grupėje moterų atveju ir 24,5 % palyginti su 6 % placebo grupėje vyrų atveju. Ilgalaikiame tyrime 2,0 % tiriamųjų fiksuotas prolaktino lygio kraujyje padidėjimo GPNR, o 0,7 % tiriamųjų – hiperprolaktinemijos GPNR. Žr. 4.4 skyrių.

Piktybinis neuroleptinis sindromas

Paauglių šizofrenijos tyrimuose nebuvo užfiksuota su PNS susijusių GPNR. Stebėtas paauglių populiacijos saugos profilis laikomas panašiu į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje (žr. 4.4 skyrių).

Pykinimas

Paauglių šizofrenijos tyrimuose nebuvo užfiksuota su pykinimu susijusių GPNR. Stebėtas paauglių populiacijos saugos profilis laikomas panašiu į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje.

Mieguistumas, įskaitant sedaciją ir hipersomniją

Trumpalaikiame tyrime su mieguistumu susijusių GPNR (sedacijos, mieguistumo, hipersomnijos) dažnis 2–4 mg breksipirazolo grupėje buvo 7,3 %, palyginti su 6,7 % rodikliu placebo grupėje. Ilgalaikiame atvirojo gydymo tyrime su mieguistumu susijusių GPNR (sedacijos, mieguistumo, hipersomnijos) dažnis buvo 12,6 %. Šių GPNR sunkumas buvo nuo mažo iki vidutinio.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Iškart po perdozavimo gali padėti skrandžio plovimas ir vėmimą sukeliantys preparatai. Perdozavimo atveju reikia registruoti elektrokardiogramą, o nustatius QT intervalo pailgėjimą stebėti širdies veiklą.

Kitais atvejais perdozavimą reikia valdyti taikant palaikomąjį gydymą, palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą, užtikrinti deguonies patekimą ir ventiliaciją bei gydyti simptomus. Paciento būklę reikia atidžiai prižiūrėti ir stebėti, kol atsistatys.

Vieną valandą po 2 mg breksipirazolo suvartojimo per burną, skyrus per burną vartojamų aktyviosios anglios ir sorbitolio (50 g / 240 ml), breksipirazolo C_{max} ir AUC atitinkamai sumažėjo 5 % – 23 % ir 31 % – 39 %. Tačiau informacijos apie terapinį aktyviosios anglios poveikį gydant breksipirazolo perdozavimą nepakanka.

Nors informacijos apie hemodializės poveikį gydant breksipirazolo perdozavimą nėra, nesitikima, kad hemodializė būtų naudinga valdant perdozavimą, nes daug breksipirazolo prisijungia prie plazmos baltymų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, kiti antipsichoziniai vaistiniai preparatai; ATC kodas – N05AX16

Veikimo mechanizmas

Breksipirazolas – tai atipinis antipsichozinis preparatas. Manoma, kad breksipirazolo farmakologines savybes lemia moduluojamasis poveikis serotonino ir dopamino sistemoms, t. y. dalinio agonistinio poveikis serotoninerginiams 5-HT_{1A} ir dopaminerginiams D₂ receptoriams derinys su antagonistiniu poveikiu serotoninerginiams 5-HT_{2A} receptoriams (afinitetas visiems šiems receptoriams yra didelis ir panašių reikšmių, K_i: nuo 0,1 nM iki 0,5 nM). Taip pat nustatytas antagonistinis breksipirazolo poveikis noradrenerginiams α_{1B/2C} receptoriams (afinitetas yra to paties subnanomolinio K_i diapazono, K_i: nuo 0,2 nM iki 0,6 nM).

Farmakodinaminis poveikis

Genetinių skirtumų įtaka farmakodinaminiam atsakui į breksipirazolą netirta.

Poveikis QT

Breksipirazolo įtaka QT intervalui vertinta tiriant pacientus, sergančius šizofrenija arba šizoafektiniu sutrikimu. Remiantis bendrąja analize, skiriant terapines ir supraterapines dozes (4 mg per parą, n = 62; arba 12 mg per parą, n = 53) breksipirazolas kliniškai reikšmingu mastu QT_c intervalo nepailgino ir sąsajos tarp breksipirazolo koncentracijos bei QT_c intervalo pailgėjimo nepastebėta.

Pagal išsamaus QT_c intervalo tyrimo pogrupių analizę atrodo, kad QT_c daugiau pailgėjo tiriamosioms moterims nei vyrams. 4 mg per parą breksipirazolo grupėje maksimalus pagal placebą koreguotas vidutinis QT_{cl} intervalo pokytis nuo pradinio vertinimo, praėjus 6 valandoms po dozės suvartojimo, siekė 5,2 ms (90 % PI: 1,5; 8,9) vyrams (n = 48) ir 15,0 ms (90 % PI: 7,7; 22,3) moterims (n = 14). 12 mg per parą breksipirazolo grupėje maksimalus pagal placebą koreguotas vidutinis QT_{cl} intervalo pokytis nuo pradinio vertinimo, praėjus 12 valandų po dozės suvartojimo, siekė 2,9 ms (90 % PI: -1,2; 6,9) vyrams (n = 40) ir, praėjus 24 valandoms po suvartojimo, 10,4 ms (90 % PI: 2,7; 18,2) moterims (n = 13). Galutinių išvadų daryti negalima, nes tyrime dalyvavo mažiau moterų nei vyrų.

Klinikinis veiksmingumas

Suaugusieji

Breksipirazolo veiksmingumas ir saugumas gydant šizofreniją sergančius suaugusiuosius tirtas dviejuose tarptautiniuose ir viename regioniniame (Japonijoje) 6 savaičių trukmės atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose fiksuotų dozių klinikiniuose tyrimuose (nuo 1-ojo iki 3-iojo tyrimuose), tarptautiniame 6 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame kintamų dozių klinikiniame tyrime naudojant palyginamąją veikliąją medžiagą (kvetiapiną) (4-asis tyrimas) ir viename tarptautiniame placebo kontroliuojamame 52 savaičių trukmės palaikomojo gydymo tyrime (5-asis tyrimas). Tyrimuose dalyvavo 2 690 pacientų, kurių amžius buvo nuo 18 metų iki 65 metų.

1-ajame, 2-ajame ir 3-iajame tyrimuose breksipirazolas titruotas, kaip aprašyta 4.2 skyriuje: 4 dienas skirta 1 mg dozė, paskui nuo 5-osios dienos iki 7-osios dienos skirta 2 mg dozė. 8-ąją dieną tam tikrose gydymo grupėse dozė buvo padidinta iki 4 mg.

Trumpalaikiai tyrimai

Triuose fiksuotų dozių trumpalaikiuose tyrimuose (1, 2 ir 3 tyrimuose) tiriamieji atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į 2 mg arba 4 mg per parą breksipirazolo arba placebo grupes.

4-ajame tyrime vertintas kintamų nuo 2 mg per parą iki 4 mg per parą breksipirazolo dozių ir nuo 400 mg iki 800 mg pailginto atpalaidavimo (PA) kvetiapino (skirto tyrimo jautriui įvertinti) veiksmingumas, saugumas ir toleravimas. Pirminė trumpalaikių tyrimų vertinamoji baigtis buvo vidutinis bendrojo balo pagal pozityvių ir neigatyvių sindromų skalę (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) pokytis nuo pradinio vertinimo. Ši skalė – tai daugiapunktis penkių veiksmų įrankis, skirtas teigiamiems simptomams, neigiamiems simptomams, nerišiam mąstymui, nekontroliuojamam priešiškumui ar susijaudinimui ir nerimui ar depresijai įvertinti.

Svarbiausioji antrinė 1-ojo, 2-ojo ir 4-ojo tyrimų vertinamoji baigtis buvo klinikinis bendrasis šizofrenijos sunkumo įspūdis (angl. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S). Tai gydytojo atliekamas ligos sunkumo vertinimas pagal 7 punktus. Vertinimas pagal CGI-S kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo naudojamas ir 3-iajame bei 5-ajame tyrimuose.

Breksipirazolo poveikis taip pat vertintas pagal įvairias iš anksto nustatytas antrines vertinamąsias baigtis: apibūdinančias šizofrenijai būdingus simptomus (balais pagal PANSS teigiamąją poskalę, balais pagal PANSS neigiamąją poskalę, balais pagal PANSS susijaudinimo vertinimo komponentą [angl. *PANSS Excited Component*, PEC], PANSS veiksniais pagal Marderį: teigiami, neigiami simptomai, nerišlus mąstymas, nekontroliuojamas priešiškumas ar susijaudinimas ir nerimas ar

depresija) bei pagal atsako (apibūdinto kaip 30 % bendrojo balo pagal PANSS pagerėjimas, palyginti su pradiniu vertinimu, arba CGI-I balų 1 [ypač pagerėjo] arba 2 [labai pagerėjo]) analizės.

1-ajame tyrime nustatytas 2 mg per parą ir 4 mg per parą brekspiprazolo dozių veiksmingumas 2-jame tyrime pasitvirtino tik 4 mg per parą brekspiprazolo dozės grupėje, o 3-iajame tyrime – tik 2 mg per parą brekspiprazolo dozės grupėje.

Kintamų dozių 4-ajame tyrime 6-ąją savaitę brekspiprazolo grupės tiriamiesiems nustatytas skaitinė vertė didesnis bendrojo balo pagal PANSS pagerėjimas nei placebo grupės tiriamiesiems, tačiau atlikus pirminę veiksmingumo analizę skirtumas 6-ąją savaitę statistiškai reikšmingas nebuvo ($p = 0,0560$; žr. 2 lentelę). Tame pačiame tyrime naudotos palyginamosios veikliosios medžiagos PA kvetiapino, įtraukto tik tyrimo jautriui įvertinti, rezultatas nuo placebo skyrėsi.

2 lentelė. Pirminiai veiksmingumo gydant šizofreniją rezultatai, gauti 6 savaitių tyrimo metu

Tyrimas	Gydymo grupė	n	Pirminis veiksmingumo rodiklis: PANSS			
			Vidutinis pradinio vertinimo balas (SN)	MK vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo (SP)	MK vidurkio skirtumas ^{a, b} (95 % PI)	p vertė
1	Brekspiprazolas (2 mg per parą)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brekspiprazolas (4 mg per parą)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebas	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	–	–
2	Brekspiprazolas (2 mg per parą)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspiprazolas (4 mg per parą)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebas	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	–	–
3	Brekspiprazolas (2 mg per parą)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brekspiprazolas (4 mg per parą)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebas	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	–	–
4	Brekspiprazolas (nuo 2 mg per parą iki 4 mg per parą)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Placebas	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	–	–

SN Standartinis nuokrypis

SP Standartinė paklaida

MK vidurkis Mažiausiųjų kvadratų vidurkis.

PI Pasikliautinis intervalas

* Gydymo rezultatas statistiškai reikšmingai geresnis nei placebo

a Mažiausių kvadratų vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo (brekspiprazolas minus placebo) 6-ąją savaitę

b Atskirų tyrimų MK vidurkis, 95 % PI ir p vertės gautos atlikus mišriojo efekto kartotinių modelių matmens (angl. *Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) analizę su tokiais kovariantais kaip fiksuotas poveikis centre, gydymas, vizitas ir gydymo pagal vizitus sąveika su pradiniu vertinimu ir pradinio vertinimo sąveika atsižvelgiant į vizitą. Taikyta nestruktūrinė varianto ir kovarianto matricos struktūra.

Pirminė statistinė analizė atlikta naudojant MMRM modelį su atsitiktiniu praleistų reikšmių (angl. *Missing At Random*, MAR) įrašymu. Jautrumo analizė naudojant placebo duomenis, remiantis placebo duomenų dauginiu įrašymu (angl. *Placebo Multiple Imputation*, PMI), atitiko pirminės analizės duomenis.

Rezultatai pagal (svarbiausius) antrinius rezultatus ir papildomas vertinamąsias baigtis patvirtino pirminę vertinamąją baigtį.

1-ajame tyrime statistiškai reikšmingai didesnis pagerėjimas pagal CGI-S (svarbiausią antrinį veiksmingumo rodiklį) 6-ąją savaitę taip pat nustatytas 2 mg per parą ir 4 mg per parą vartojusiųjų grupėse, palyginti su placebo grupe. Dėl tyrimo hierarchijos didesnis pagerėjimas pagal CGI-S, nustatytas tiek 2 mg per parą, tiek ir 4 mg per parą grupėse, gali būti laikomas tik patvirtinamuoju rodmeniu 2-ajam, 3-iajam ir 4-ajam tyrimams (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Svarbiausi antriniai veiksmingumo gydant šizofreniją rezultatai, gauti 6 savaitių tyrimo metu

Tyrimas	Gydymo grupė	n	Svarbiausias antrinis veiksmingumo rodiklis: CGI-S			
			Vidutinis pradinio vertinimo balas (SN)	MK vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo (SP)	MK vidurkio skirtumas ^a (95 % PI)	p vertė
1	Breksipirazolas (2 mg per parą)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Breksipirazolas (4 mg per parą)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Placebas	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	–	–
2	Breksipirazolas (2 mg per parą)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Breksipirazolas (4 mg per parą)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebas	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	–	–
3	Breksipirazolas (2 mg per parą)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Breksipirazolas (4 mg per parą)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Placebas	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	–	–
4	Breksipirazolas (nuo 2 mg per parą iki 4 mg per parą) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebas	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	–	–

SN Standartinis nuokrypis

SP Standartinė paklaida

MK vidurkis Mažiausių kvadratų vidurkis

PI Pasikliautinis intervalas

* Gydymo rezultatas statistiškai reikšmingai geresnis nei placebo

a Mažiausių kvadratų vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo (breksipirazolas minus placebo) 6-ąją savaitę

b Vidutinė 3,5 mg per parą dozė

Veiksmingumo išlikimo tyrimas

5-ajame tyrime (ilgalaikiame tyrime, skirtame įvertinti breksipirazolo poveikio išlikimą pagal laikotarpį iki grėsmingo šizofrenijos atkryčio) šizofrenija sergančių pacientų, reagavusių į gydymą nuo 1 mg per parą iki 4 mg per parą breksipirazolo dozėmis, būklė buvo stabilizuota per laikotarpį nuo 12 savaičių iki 36 savaičių, o paskui jie atsitiktinių imčių dvigubai koduotu būdu paskirti testuoti gydymą būklę stabilizavusia breksipirazolo doze (n = 96) arba vartoti placebo (n = 104) dar 52 savaites arba iki atkryčio.

Pirminė laikotarpio iki grėsmingo atkryčio analizė parodė, kad breksipirazolą vartojusių pacientų laikotarpis iki atkryčio buvo reikšmingai ilgesnis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais ($p < 0,0001$). 52-ąją savaitę breksipirazolas (13,5 %) sumažino grėsmingo atkryčio riziką 71 %, palyginti su placebo (38,5 %). Stabilizavimo laikotarpiu breksipirazolas pagerino klinikinę simptomatiką (vertinant pagal PANSS, CGI-S ir CGI-I [kovariantų analizę (angl. *Analysis of Covariance*, ANCOVA) ir paskutinio stebėjimo, ekstrapoliuoto ateičiai, metodą (angl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF)]) ir funkcionavimą (vertinant pagal bendrojo funkcionavimo vertinimo (angl. *Global Assessment of Functioning*, GAF) skalę [ANCOVA LOCF]). Per 52 savaičių dvigubai koduotą palaikomojo gydymo fazę šie pagerėjimai išliko breksipirazolą vartojantiems pacientams, tačiau pacientams, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems vartoti placebo, nustatytas balų pagal PANSS, CGI-S ir CGI-I bei GAF [ANCOVA LOCF]) pablogėjimas. Vartojant breksipirazolą išliko simptomų kontrolė ir funkcionavimas, palyginti su placebo.

Vaikų populiacija

Breksipirazolo veiksmingumas ir saugumas gydant šizofrenija sergančius vaikus buvo tirtas viename 6 savaičių trukmės randomizuotame dvigubai koduotame ir placebo kontroliuojamame tyrime (6 tyrimas) ir ilgalaikiame 24 mėnesių atvirojo gydymo tyrime. Trumpalaikiame tyrime buvo 110 pacientų, randomizuotų į breksipirazolo grupę, 101 pacientas – į aripirazolo grupę jautrumui įvertinti ir 104 pacientai – į placebo grupę; vidutinis amžius buvo 15 metų.

Trumpalaikiame tyrime (6 tyrime) pacientai vartojo 2–4 mg per parą breksipirazolo, 10–20 mg per parą aripirazolo arba placebo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo apibrėžta kaip teigiamos ir neigiamos sindromo skalės (angl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) bendrųjų įverčių vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 6 savaitės.

Breksipirazolas po 2–4 mg per parą ir aripirazolas parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą, palyginti su placebo, pagal PANSS bendrojo įverčio vidutinį pokytį nuo pradinio įvertinimo.

Ilgalaikio tyrimo su lanksčiomis 1–4 mg per parą breksipirazolo dozėmis galutinės analizės parodė išlaikomą simptomų pagerėjimą nuo pradinio įvertinimo iki 24 mėnesio pagal PANSS vidutinį įvertį.

4 lentelė. 6 savaičių tyrimo su šizofrenija sergančiais vaikais pagrindiniai veiksmingumo rezultatai

Tyrimas	Gydymo grupė	n	Pagrindinis veiksmingumo rodiklis PANSS			
			Vidutinis pirminis įvertinimas (SN)	MK vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (SP)	MK vidurkio skirtumas ^a (95 % PI)	p vertė
6	Breksipirazolas (2–4 mg per parą)*	110	101,06 (14,87)	–22,75 (1,49)	–5,33 (–9,55, –1,10)	0,0136
	Aripirazolas (10–20 mg per parą)	101	101,03 (13,08)	–23,95 (1,57)	–6,53 (–10,8, –2,21)	0,0032
	Placebas	103 ^b	102,17 (16,30)	–17,42 (1,58)	--	--

SN	Standartinis nuokrypis
SP	Standartinė paklaida
MK vidurkis	Mažiausių kvadratų vidurkis
PI	Pasiklivimo intervalas
*	Gydymas yra statistiškai reikšmingai geresnis už placebą
a	Mažiausių kvadratų vidutinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo 6 savaitę skirtumas (brekspiprazolas minus placebas)
b	Į veiksmingumo imtį įtraukti pacientai, kuriems atliktas pradinis įvertinimas ir bent vienas vėlesnis veiksmingumo įvertinimas pagal PANSS bendrąjį įvertį

Be to, buvo manoma, kad farmakokinetinė / farmakodinaminė analizė padeda palyginti paauglių ir suaugusiųjų, sergančių šizofrenija, klinikinio veiksmingumo duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus tabletę brekspiprazolas absorbuojamas, o didžiausioji koncentracija plazmoje susidaro per 4,0 valandas po vienkartinės dozės suvartojimo; absoliutusias tabletinės farmacinės formos biologinis prieinamumas suvartojus per burną siekia 95,1 %. Brekspiprazolo pusiausvyrosios būsenos koncentracija susidaro per laikotarpį nuo 10 vartojimo parų iki 12 vartojimo parų. 4 mg brekspiprazolo tabletės vartojant su įprastiniu riebiu maistu, brekspiprazolo C_{max} arba AUC reikšmingai nepakito. Vieną kartą per parą vartojant vienkartinės ir kartotinės dozės, brekspiprazolo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja tiesiogiai proporcingai suvartotai dozei. Remiantis *in vivo* tyrimais, brekspiprazolas nėra vaistų šalinimo nešiklių (pvz., atsparumo daugeliui vaistų (angl. *Multi-Drug Resistance*, MDR) baltymo MDR 1, P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substratas ar inhibitorius.

Pasiskirstymas

Į veną suleistam brekspiprazolui būdinga didelė pasiskirstymo apimtis ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$); tai rodo, kad vaistinis preparatas pasiskirsto už kraujagyslių ribų. Didžioji dalis brekspiprazolo (daugiau kaip 99 %) plazmoje jungiasi su baltymais: su serumo albuminu ir α_1 rūgščiuoju glikoproteinu; jo jungimosi su baltymais inkstų arba kepenų veiklos sutrikimas neįtakoja. Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, brekspiprazolo jungimosi su baltymais neveikia varfarinas, diazepamis ir digoksinas.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* metabolizmo tyrimais, kuriuose naudotas rekombinacinis žmogaus citochromas P450, brekspiprazolo metabolizmą, kurio metu susidaro oksidaciniai metabolitai, daugiausia vykdo CYP3A4 ir CYP2D6. Remiantis *in vitro* duomenimis, brekspiprazolo slopinamoji geba kitiems CYP450 izofermentams maža arba jos visai nėra. *In vivo* brekspiprazolo metabolizmą, kurio metu susidaro oksidaciniai metabolitai, daugiausia vykdo CYP3A4 ir CYP2D6. Tik vieno metabolito (DM-3411) plazmoje aptinkama daugiau kaip 10 % bendrosios ekspozicijos plazmoje.

Pasiekus pusiausvyrą būseną, DM-3411 sudaro nuo 23,1 % iki 47,7 % brekspiprazolo ekspozicijos (pagal AUC) plazmoje. Reikia pastebėti, kad ikiklininiai *in vivo* tyrimai parodė, jog esant kliniškai reikšmingai brekspiprazolo ekspozicijai plazmoje, DM-3411 ekspozicija galvos smegenyse buvo žemiau aptikimo ribos, todėl manoma, kad brekspiprazolo terapiniam veikimui DM-3411 įtakos neturi.

Eliminacija

Po vienos [^{14}C] žymėto brekspiprazolo dozės suvartojimo per burną, maždaug 24,6 % skirtos radioaktyvios medžiagos išsiskyrė su šlapimu, o 46 % – su išmatomis. Su šlapimu išsiskyrė mažiau kaip 1 % nepakitusio brekspiprazolo, o maždaug 14 % per burną suvartotos dozės nepakitusio pavidalo išsiskyrė su išmatomis. Menamas per burną vieną kartą per parą suvartotos brekspiprazolo tabletės klirensas siekia $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Po kartotinių brekspiprazolo dozių skyrimo vieną kartą

per parą, galutinis brekspiprazolo eliminacijos pusperiodis siekė 91,4 val., o jo pagrindinio metabolito DM-3411 – 85,7 val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vieną kartą per parą vartojamų vienkartinį (nuo 0,2 mg iki 8 mg) ir kartotinių (nuo 0,5 mg iki 4 mg) brekspiprazolo dozių farmakokinetikai būdingas tiesiogiai proporcingas dozei ir su laiku nekintamas pobūdis.

Ypatingosioms populiacijoms būdinga farmakokinetika

Amžius

Po vienkartinės brekspiprazolo (2 mg) dozės suvartojimo, senyviems asmenims (vyresniems nei 65 metų) susidarė panaši sisteminė brekspiprazolo ekspozicija (pagal $C_{\max}$ ir AUC), kaip ir suaugusiems asmenims (nuo 18 metų iki 45 metų amžiaus; žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos (FK) vertinimas parodė, kad lytis yra statistiškai reikšmingas kovariantas. Apskaičiuotoji brekspiprazolo ekspozicija (pagal AUC) moterims buvo 25 % didesnė nei vyrams (žr. 4.8 skyrių).

Rasė

Specialaus farmakokinetikos tyrimo neatlikta, tačiau populiacijos farmakokinetikos vertinimas kliniškai reikšmingų su rase susijusių brekspiprazolo farmakokinetikos skirtumų neparodė.

CYP2D6 genotipas

Populiacijos farmakokinetikos vertinimas rodo, kad asmenims, kuriems būdingas silpnas CYP2D6 vykdomas metabolizmas, susidaro 47 % didesnė brekspiprazolo ekspozicija nei asmenims, kurių šis metabolizmas intensyvus (žr. 4.2 skyrių).

Rūkymas

Remiantis *in vitro* tyrimais su žmonių kepenių fermentais, brekspiprazolas nėra CYP1A2 substratas. Todėl rūkymas poveikio brekspiprazolo farmakokinetikai neturi sukelti.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Asmenų ($n = 10$), kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KL_{kr} < 30$ ml/min), per burną suvartoto brekspiprazolo (3 mg vienkartinės dozės) AUC, palyginti su sveikais asmenimis, buvo 68 % didesnis, o $C_{\max}$ – nepakitusi. Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $KL_{kr} < 60$ ml/min), rekomenduojama sumažinti didžiausią dozę iki 3 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Asmenims ($n = 22$), kuriems yra įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (A, B ir C klasės pagal *Child-Pugh*), per burną suvartoto brekspiprazolo (2 mg vienkartinės dozės) AUC, palyginti su sveikais asmenimis, padidėjo 24 % esant lengvam kepenų funkcijos sutrikimui, padidėjo 60 % esant vidutiniam kepenų funkcijos sutrikimui ir nepakito esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui. Pacientams, kuriems yra vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ir C klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama sumažinti didžiausią dozę iki 3 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Kelių dozių FK tyrimas (0,5, 1, 2, 3 arba 4 mg per parą) atliekamas su 24 pacientais vaikais (13–17 metų amžiaus). Populiacijos FK analizės parodė, kad brekspiprazolo sisteminė ekspozicija ($C_{\max}$ ir AUC) pacientams vaikams (13–17 metų amžiaus) buvo panaši į suaugusiųjų, kai dozė buvo 0,5–4 mg.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis duomenys daugiausiai buvo susiję

su padidintu brekspiprazolo farmakologiniu veikimu. Saugumo ribų pagal AUC_{0-24 h}, kai skiriama didžiausia žmonėms rekomenduojama dozė (angl. *Maximal recommended human dose*, MRHD) – 4 mg per parą – nenustatyta nei tiriant žiurkių, nei beždžionių pateles ir patinus.

Toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Farmakologinio saugumo tyrime sušeriamas brekspiprazolas sumažino kraujospūdį ir pailgino QT intervalą sąmoningiems šunų patinams, kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose – beždžionių patinams ir patelėms bei toksinio poveikio jaunikliams tyrime – šunų patinams ir patelėms. Brekspiprazolo poveikis kraujospūdžio sumažėjimui susijęs su tikėtina $\alpha 1$ adrenoreceptorių blokada periferinėse kraujagyslėse.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

In vitro ir *in vivo* tyrimuose skiriant kliniškai reikšmingą ekspoziciją sudarančias brekspiprazolo dozes genotoksinio poveikio nenustatyta. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrime sušeriamas brekspiprazolas nepadidino su navikais susijusio sergamumo žiurkių patinams ir patelėms bei pelių patinams, kai ekspozicija buvo atitinkamai 4,4 karto ir 3,1 karto didesnė nei MRHD. Pelių patelėms nustatytas padidėjęs pieno liaukų adenokarcinomos ir plokščialąstelinės adenokarcinomos dažnis bei posmegeninės liaukos tolimosios dalies (lot. *Pars distalis*) adenomos dažnis: tokie prolaktino sukelti endokrininiai navikai pastebėti ir graužikams skiriant kitų antipsichozinių vaistinių preparatų, o šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Sušėrus, brekspiprazolas poveikio žiurkių patinų vaisingumui neturėjo, tačiau pailgino žiurkių patelių rūją ir sumažino jų vaisingumą esant panašioms į kliniškai pasiekiamą skiriant MRHD arba net mažesnėms ekspozicijoms. Pastebėta, kad reikšmingai padidėjo embrionų žūčių prieš implantaciją dažnis esant 4,1 kartų didesnei nei klinikinė ekspozicija vartojant MRDH. Toksinio poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimuose, kurių metu žiurkėms buvo šeriamos klinikines ekspozicijas vartojant MRHD siekiančios dozės (remiantis nevaikingų žiurkių duomenimis), brekspiprazolas teratogeninio poveikio neturėjo. Tiriant triušius 3 vaisiams iš 2 vadų nustatytos stuburo formavimosi ydos, kai vaikingoms patelėms buvo šeriamos joms toksinį poveikį sukeliančias brekspiprazolo dozės, atitinkančios maždaug 16,5 kartų didesnę už MRHD ekspoziciją.

Toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrime su žiurkėmis, kurioms vaistinis preparatas buvo sušeriamas, nustatytas sulėtėjęs jauniklių augimas, fizinis vystymasis ir sutrikęs gyvybingumas, kai skirtos toksinį poveikį vaikingoms patelėms sukeliančios brekspiprazolo dozės.

Sušėrus vaistinio preparato, vaikingų žiurkių vaisiuose rastas ir su pienu išsiskyręs brekspiprazolo kiekis iš esmės atitiko koncentraciją, nustatytą vaikingos patelės kraujyje.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Brekspiprazolas labai atsparus aplinkoje ir jam būdinga didelė bioakumuliacija, bet jis netoksiškas aplinkai: galimas brekspiprazolo kaupimasis sausumos gyvūnų mitybos grandinėse gali būti pavojingas (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Laktozė monohidratas
Kukurūzų krakmolai

Mikrokristalinė celiuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas
Išgrynintas vanduo

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

RXULTI 0,25 mg plėvelė dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (geltonasis, raudonasis, juodasis)

RXULTI 0,5 mg plėvelė dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (geltonasis, raudonasis)

RXULTI 1 mg plėvelė dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (geltonasis)

RXULTI 2 mg plėvelė dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (geltonasis, juodasis)

RXULTI 3 mg plėvelė dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (raudonasis, juodasis)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

RXULTI 0,25 mg ir 0,5 mg plėvelė dengtos tabletės

28 plėvelė dengtos tabletės aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse.

RXULTI 1 mg plėvelė dengtos tabletės

10, 28 arba 56 plėvelė dengtos tabletės aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse.

RXULTI 2 mg, 3 mg ir 4 mg plėvelė dengtos tabletės

28 arba 56 plėvelė dengtos tabletės aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas gali būti pavojingas aplinkai (žr. 5.3 skyrių).
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/001 (28 plėvele dengtos tabletės)

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/002 (28 plėvele dengtos tabletės)

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/003 (10 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1294/004 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1294/008 (56 plėvele dengtos tabletės)

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/005 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1294/009 (56 plėvele dengtos tabletės)

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/006 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1294/010 (56 plėvele dengtos tabletės)

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1294/007 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1294/011 (56 plėvele dengtos tabletės)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. liepos 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes
Z.I. les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Prancūzija

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK 2500 Valby
Danija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,25 mg brexpiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 0,25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg brekspiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg brekspiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/003
EU/1/18/1294/004
EU/1/18/1294/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg brekspiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/005
EU/1/18/1294/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg brekspiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/006
EU/1/18/1294/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg brekspiprazolo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1294/007
EU/1/18/1294/011

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

RXULTI 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės
brexpiprazolum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

brekspiprazolas (*brexpiprazolum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra RXULTI ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš vartojant RXULTI
3. Kaip vartoti RXULTI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti RXULTI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra RXULTI ir kam jis vartojamas?

RXULTI sudėtyje yra veikliosios medžiagos brekspiprazolo, priklausančio vaistų, vadinamų antipsichoziniais (t. y. vaistais nuo psichozės), grupei.

Jis skirtas suaugusiems ir 13 metų bei vyresniems paaugliams, sergantiems šizofrenija, gydyti. Šizofrenija – tai liga, pasireiškianti tokiais simptomais kaip girdėjimas, matymas arba jutimas to, ko nėra, įtarumas, padirka kalba, neadekvatus elgesys ir emocijų skurdumas. Šia liga sergantys žmonės taip pat gali būti prislėgtos nuotaikos (depresyvūs), jausti kaltę, nerimą arba įtampą.

RXULTI gali padėti valdyti tokius simptomus ir, tęsiant gydymą, išvengti ligos paūmėjimo (atkryčio).

2. Kas žinotina prieš vartojant RXULTI

RXULTI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija brekspiprazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu

- pasireiškia šių požymių derinys: karščiavimas, prakaitavimas, padažnėjęs kvėpavimas, raumenų sąstingis ir apsnūdimas arba mieguistumas (tai gali būti piktybinio neurolepsinio sindromo požymiai);
- kyla minčių ar jausmų, susijusių su savęs žalojimu arba savižudybe. Mintys apie savižudybę arba savižudiškas elgesys labiau būdingas gydymo pradžioje;

- Jūs ar Jūsų šeima arba globėjai pastebėjote, kad Jums pasireiškė potraukis ar troškimas elgtis Jums neįprastu būdu, ir negalite atsispirti tokiam impulsui, potraukiui ar pagundai, sukeliantiems poelgius, kurie gali būti žalingi Jums pačiam arba kitiems. Tai vadinama impulsų kontrolės sutrikimu, kuris gali apimti tokio elgesio galimybę: nenugalimą įprotį lošti, besaikį valgymą ar išlaidavimą, per daug padidėjusį seksualumą arba nuolatinį mąstymą su išreikštomis seksualinėmis mintimis arba jausmais. Jūsų gydytojui gali reikėti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą;
- turite rijimo sutrikimų;
- Jūsų kraujyje yra ar buvo sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ir karščiuojate arba turite kitų infekcijos požymių. Taip gali būti, pavyzdžiui, jeigu anksčiau vartojo vaistų, mažinančių baltųjų kraujo ląstelių skaičių. Gydytojas reguliariai tirs baltųjų kraujo ląstelių skaičių, kad sumažėtų ligų, vadinamų leukopenija, neutropenija ir agranulocitozė, atsiradimo rizika. Svarbu reguliariai tirti kraują, nes kartais tokios ligos gali baigtis mirtimi. Gydytojas iškart nutrauks gydymą, jeigu baltųjų kraujo ląstelių skaičius kraujyje bus per mažas.

Prieš pradėdami vartoti RXULTI pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu

- turite arba turėjote širdies sutrikimų arba insultą, ypač jeigu žinote, kad turite kitų insulto rizikos veiksnių;
- sergate demencija (jai būdingas atminties ir kitų protinių gebėjimų nusilpimas), ypač jeigu esate senyvo amžiaus;
- nereguliariai plaka Jūsų širdis arba jeigu kuris nors Jūsų giminaitis turėjo širdies ritmo sutrikimų (įskaitant vadinamąjį QT intervalo pailgėjimą, nustatomą užrašant elektrokardiogramą [EKG]). Pasakykite gydytojui, jei vartojate kitų vaistų, apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QT intervalą;
- sutrikusi elektrolitų pusiausvyra (netinkamas druskų kiekis kraujyje);
- turite arba turėjote per žemą arba per aukštą kraujospūdį;
- turėjote kraujo krešulių arba jų turėjo kuris nors Jūsų giminaitis, nes vaistai šizofrenijai gydyti susiję su krešulių formavimusi;
- atsistoję apsvaigstate dėl staigaus kraujospūdžio kritimo, dėl ko galima nualpti, arba taip yra buvę anksčiau;
- turite arba anksčiau turėjote judėjimo sutrikimų, vadinamų ekstrapiramidiniais simptomais (EPS). Tai gali būti trūkčiojantys judesiai, spazmai, nenustygimas arba lėti judesiai;
- negalite nustyti vietoje arba ramiai sėdėti, arba taip yra buvę anksčiau. Tokie simptomai gali pasireikšti pačioje gydymo pradžioje. Jei taip nutiktų, pasakykite gydytojui;
- sergate cukriniu diabetu arba priklausote diabeto rizikos grupei (pvz., dėl nutukimo arba jeigu cukriniu diabetu serga kuris nors Jūsų giminaitis). Gydytojas turės reguliariai tikrinti gliukozės (cukraus) kiekį Jūsų kraujyje, nes šis vaistas jį gali didinti. Padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai yra stiprus troškulis, gausus šlapinimasis, padidėjęs apetitas ir silpnumo pojūtis;
- turėjote priepuolių (traukulių) arba sirgote epilepsija;
- esate įkvėpę maisto, skrandžio rūgšties arba seilių į plaučius ir sirgote liga, vadinama aspiracine pneumonija (plaučių uždegimu);
- padidėjusi hormono prolaktino koncentracija arba turite posmegeninės liaukos (hipofizės) auglį.

Kūno svorio prieaugis

Nuo šio vaisto gali reikšmingai padidėti kūno svoris, tai gali turėti įtakos sveikatai. Todėl gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kūno svorį ir riebalų kiekį kraujyje.

Kūno temperatūra

Vartojant RXULTI reikia saugotis perkaitimo arba skysčių praradimo (dehidratacijos). Venkite pernelyg intensyvios fizinės veiklos ir gerkite daug vandens.

Vaikams ir paaugliams

Šį vaistą draudžiama vartoti jaunesniems nei 13 metų vaikams. Saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti.

Kiti vaistai ir RXULTI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

RXULTI gali sustiprinti vaistų, vartojamų kraujospūdžiui mažinti, poveikį. Būtinai pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistų, skirtų kontroliuoti kraujospūdį.

RXULTI vartojant su kai kuriais vaistais, gydytojui gali reikėti pakeisti RXULTI arba kitų vaistų dozę. Ypač svarbu paminėti gydytojui, jeigu vartojate šiuos vaistus:

- vaistus širdies ritmui reguliuoti (pvz., chinidinas);
- antidepresantus arba augalinius preparatus, vartojamus depresijai ir nerimui gydyti (pvz., fluoksetinas, paroksetinas, jonažolės preparatai);
- priešgrybelinius vaistus (pvz., itrakonazolas);
- ketokonazolą (skirtą Kušingo sindromui gydyti; juo sergant organizme gaminasi per daug kortizolio);
- tam tikrus ŽIV infekcijai gydyti skirtus vaistus (pvz., ritonaviras);
- prieštraukulinius vaistus, skirtus epilepsijai gydyti (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis);
- antibiotikus bakterinėms infekcijoms gydyti (pvz., klaritromicinas);
- tam tikrus antibiotikus, vartojamus tuberkuliozei gydyti (pvz., rifampicinas);
- vaistus, kaip moksifloksacinas (antibiotikas), apie kuriuos žinoma, kad jie ilgina QT intervalą (tai svarbus širdies veiklos rodiklis, matuojamas užrašant elektrokardiogramą [EKG]);
- vaistus, keičiančius druskų koncentraciją organizme (sukeliantčius vadinamąjį elektrolitų pusiausvyros sutrikimą), pavyzdžiui, šlapimo išskyrimą skatinančias tabletes (diuretikus), kaip antai furozemidas, bendroflumetiazidas;
- vaistus, didinančius fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze (KFK), aktyvumą, pavyzdžiui, statinais vadinamus vaistus, kaip antai simvastatinas, skirtus cholesterolio koncentracijai kraujyje sumažinti;
- vaistus, veikiančius centrinę nervų sistemą, kaip antai kodeinas (kosėjimą slopinantis vaistas) arba morfinas (skirtas stipriam skausmui malšinti).

RXULTI vartojimas su maistu ir alkoholiu

RXULTI galima vartoti su maistu arba nevalgius. Alkoholio reikia vengti, nes jis gali turėti įtakos vaisto veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

RXULTI nėštumo metu vartoti nerekomenduojama. Jeigu esate vaisingo amžiaus, gydydamasi RXULTI turite naudoti patikimas kontracepcijos priemones. Šį vaistą per tris paskutinius nėštumo mėnesius vartojusių motinų kūdikiams gali pasireikšti šie simptomai: drebulys, raumenų sąstingis ir (arba) raumenų silpnumas, mieguistumas, neramumas, kvėpavimo sutrikimai ir apsunkintas žindimas. Jei Jūsų kūdikiui atsiranda bet kuris iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Pasitarkite su gydytoju apie geriausius kūdikio maitinimo būdus, jeigu vartojate RXULTI. Gydytojas atsižvelgs į gydymo naudą Jums ir žindymo naudą kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Prieš pradėdami vairuoti arba valdyti mechanizmus įsitikinkite, kad nesijaučiate apsvaigę arba mieguisti. Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių arba mechanizmų, kol nebūsate visiškai tikri, kad šis vaistas netrikdo Jūsų gebėjimų.

RXULTI sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti RXULTI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vaistas paprastai skiriamas didinant dozes pagal tokį grafiką:

Suaugusieji:

- pirmąsias 4 dienas vartojama viena 1 mg plėvele dengta tabletė per parą,
- nuo 5-osios dienos iki 7-osios dienos vartojamos dvi 1 mg plėvele dengtos tabletės per parą,
- nuo 8-osios dienos ir vėliau vartojama viena gydytojo skirto stiprumo plėvele dengta tabletė per parą.

Pacientai vaikai:

- pirmąsias 4 dienas vartojama viena 0,5 mg plėvele dengta tabletė per parą,
- nuo 5-osios dienos iki 7-osios dienos vartojama viena 1 mg plėvele dengta tabletė per parą,
- nuo 8-osios dienos ir vėliau vartojama viena gydytojo skirto stiprumo plėvele dengta tabletė per parą.

Visgi gydytojas gali skirti mažesnę arba didesnę dozę iki didžiausios 4 mg dozės vieną kartą per parą.

Ši vaistą galite vartoti ir su maistu, ir nevalgę.

Jei prieš pradėdami gydymą RXULTI vartojote kitų vaistų šizofrenijai gydyti, Jūsų gydytojas nuspręs, ar kitų vaistų vartojimą nutraukti palaipsniui, ar staiga ir skirs tinkamą RXULTI dozę. Gydytojas taip pat informuos, kaip elgtis keičiant RXULTI kitais vaistais.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Jeigu turite inkstų veiklos sutrikimų, gydytojas gali Jums skirti kitokią šio vaisto dozę.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Jeigu turite kepenų veiklos sutrikimų, gydytojas gali Jums skirti kitokią šio vaisto dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę RXULTI dozę?

Jei pavartojote didesnę RXULTI dozę, nei skyrė gydytojas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Nepamirškite pasiimti šio vaisto pakuotės, kad būtų aišku, ką vartojote.

Pamiršus pavartoti RXULTI

Jei pamiršote pavartoti vaisto, išgerkite jo dozę tuoj pat, kai tik prisiminsite. Tačiau, jei jau artėja laikas gerti kitą dozę, praleiskite užmirštąją dozę ir vaisto vartokite įprasta tvarka. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei praleidote dvi ar daugiau dozių, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti RXULTI

Jei nustosite vartoti šio vaisto, jo poveikis išnyks. Net jeigu jaučiatės geriau, nepasitarę su gydytoju nekeiskite RXULTI paros dozės ir nenutraukite jo vartojimo, nes ligos simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydymo metu galite patirti toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubios medicinos pagalbos.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia:

- mintys ir jausmai, susiję su savęs žalojimu ar savižudybe, arba mėginimas nusižudyti (*nedažni šalutinio poveikio reiškiniai* – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- karščiavimas, prakaitavimas, raumenų sustingimas ir apsnūdimas ar mieguistumas. Tai gali būti būklės, vadinamos neuroleptiniu piktybiniu sindromu, požymiai (nežinoma, kiek žmonių tai gali pasireikšti);
- neritmiška širdies veikla, kurią gali sukelti sutrikę nerviniai impulsai širdyje; nenormalūs širdies tyrimo (EKG) rodmenys – QT intervalo pailgėjimas (nežinoma, kiek žmonių tai gali pasireikšti);
- požymiai, susiję su kraujo krešuliais venose, ypač kojų venose (simptomai yra tokie: kojos patinimas, skausmas ir paraudimas), kurie gali kraujagyslėmis patekti į plaučius ir sukelti krūtinės skausmą ir kvėpavimo pasunkėjimą (*nedažni šalutinio poveikio reiškiniai* – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kiti šalutiniai reiškiniai

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pagal kraujo tyrimus gydytojas gali nustatyti didesnę prolaktino koncentraciją Jūsų kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- bėrimas,
- kūno svorio prieaugis,
- akatizija (nemalonus vidinio nerimastingumo pojūtis ir nenumaldomas poreikis nuolat judėti),
- svaigulys,
- drebulys,
- mieguistumas,
- viduriavimas,
- pykinimas,
- skausmas viršutinėje pilvo dalyje,
- nugaros skausmas,
- rankų ir (arba) kojų skausmas,
- pagal kraujo tyrimus gydytojas gali nustatyti didesnę kreatinkinazės (dar vadinamos kreatinfosfokinaze) aktyvumą Jūsų kraujyje; tai fermentas, rodantis raumenų funkciją.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginė reakcija (pvz., burnos, liežuvio, veido ir gerklės tinimas; niežėjimas; dilgėlinė),
- parkinsonizmas – medicininė būklė, pasireiškianti daug įvairių simptomų, įskaitant sumažėjusį judrumą arba sulėtėjusius judesius, sulėtėjusį mąstymą, galūnių trūkčiojimą bandant jas sulenkti („dantračio“ fenomenas), velkamuosius žingsnius, drebulį, skurdžią veido mimiką arba jos nebuvimą, raumenų sąstingį, seilėtekį,
- svaigulys dėl staigaus kraujospūdžio kritimo atsistojus, dėl ko galima nualpti,
- kosulys,
- dantų gedimas arba ertmių atsiradimas (dantų ėduonis),
- dujų kaupimasis (meteorizmas),
- raumenų skausmas,
- padidėjęs kraujospūdis,
- pagal kraujo tyrimus gydytojas gali nustatyti didesnę trigliceridų koncentraciją Jūsų kraujyje,
- pagal kraujo tyrimus gydytojas gali nustatyti didesnę kepenų fermentų aktyvumą.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai (nežinoma, kiek žmonių gali pasireikšti):

- traukuliai,
- raumenų silpnumas, jautrumas arba skausmas, ypač jei tuo pat metu prastai jaučiatės, karščiuojate arba patamsėjo Jūsų šlapimas. Tai gali būti patologinio raumenų irimo, kuris gali būti pavojingas gyvybei ir sukelti inkstų sutrikimus, požymis (liga, vadinama rabdomiolize),
- abstinencijos (psichiką veikiančių medžiagų vartojimo nutraukimo) simptomai naujagimiams, jeigu motina vartojo šį vaistą nėštumo metu,
- nesugebėjimas atsispirti impulsams, potraukiui ar pagundai atlikti veiksmus, kurie gali būti

žalingi Jums patiems arba kitiems, pavyzdžiui:

- stiprus potraukis besaikiams azartiniais lošimams, nepaisant sunkių pasekmių asmeniui ar šeimai,
- pakitęs arba padidėjęs seksualinis domėjimasis ir elgesys, keliantis reikšmingą susirūpinimą Jums patiems arba kitiems, pvz., padidėjęs seksualinis potraukis,
- nenumaldomai padidėjęs noras apsipirkti,
- besaikis valgymas (per trumpą laikotarpį suvalgomas didelis maisto kiekis) arba neįveikiamas potraukis valgyti (suvalgoma daugiau nei įprastai ir daugiau nei reikia alkiui numalšinti).

Jei pasireiškė bet kuris iš paminėtų elgesio sutrikimų, pasakykite gydytojui. Jis apsvarstys jų valdymo arba simptomų mažinimo būdus.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti RXULTI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir išorinės kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

RXULTI plėvele dengtų tablečių sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra brekspiprazolas.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,25 mg brekspiprazolo.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg brekspiprazolo.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg brekspiprazolo.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg brekspiprazolo.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg brekspiprazolo.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg brekspiprazolo.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis:

Laktozė monohidratas (žr. „RXULTI sudėtyje yra laktozės“ 2 skyriuje), kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, išgrynintas vanduo.

Tabletės apvalkalas:

Hipromeliozė (E464), talkas (E553b), titano dioksidas (E171).

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Geležies oksidas (E172) (geltonasis, raudonasis, juodasis)

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Geležies oksidas (E172) (geltonasis, raudonasis)

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės
Geležies oksidas (E172) (geltonasis)

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės
Geležies oksidas (E172) (geltonasis, juodasis)

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės
Geležies oksidas (E172) (raudonasis, juodasis)

RXULTI plėvele dengtų tablečių išvaizda ir kiekis pakuotėje

RXULTI 0,25 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rudos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „0.25“.

RXULTI 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai oranžinės apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „0.5“.

RXULTI 1 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „1“.

RXULTI 2 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai žalios apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „2“.

RXULTI 3 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai violetinės apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „3“.

RXULTI 4 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos apvalios 6 mm skersmens šiek tiek iškilos tabletės nuolaidžiais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta „BRX“ ir „4“.

RXULTI plėvele dengtos tabletės tiekiamos aliuminio / PVC lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 10, 28 arba 56 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne
Prancūzija

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 79 79
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 79 79
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.