

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes
RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes
RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes
RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes
RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes
RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 0,25 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 45,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 45,5 mg laktozes (monohidrāta veidā).

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 45 mg laktozes (monohidrāta veidā).

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 44,1 mg laktozes (monohidrāta veidā).

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 43,1 mg laktozes (monohidrāta veidā).

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg brekspiprazola (*brexpiprazolum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 42,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši brūnas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 0.25 vienā pusē.

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

Gaiši oranžas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 0.5 vienā pusē.

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 1 vienā pusē.

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zaļas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 2 vienā pusē.

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

Gaiši violetas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 3 vienā pusē.

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 4 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RXULTI ir paredzētas šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 13 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušo populācija

Ieteicamā brekspiprazola sākuma deva ir 1 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 4. dienai.

Ņemot vērā pacienta klīnisko atbildes reakciju un panesību, brekspiprazola devu no 5. līdz 7. dienai var titrēt līdz 2 mg vienu reizi dienā un pēc tam 8. dienā līdz 4 mg.

Ieteicamais mērķa devas diapazons ir no 2 mg līdz 4 mg vienu reizi dienā. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 4 mg.

Pediatriskā populācija

Ieteicamā brekspiprazola sākuma deva ir 0,5 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 4. dienai.

Brekspiprazola deva ir jātitrē līdz 1 mg vienu reizi dienā no 5. dienas līdz 7. dienai un tad līdz 2 mg 8. dienā. Iknedēļas devas palielinājumu var veikt ar 1 mg soli, pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju un panesību.

Ieteicamais mērķa devas diapazons ir no 2 mg līdz 4 mg vienu reizi dienā. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 4 mg.

Pāreja no citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem uz brekspiprazolu

Pārejot no citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem uz brekspiprazolu, jāapsver pakāpeniska savstarpēja devas titrēšana, un brekspiprazola terapijas uzsākšanas laikā iepriekšējā terapija jāpārtrauc

pakāpeniski.

Pāreja no breksipirazola uz citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem

Pārejot no breksipirazola uz citiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, pakāpeniska savstarpēja devas titrēšana nav nepieciešama. Pārtraucot breksipirazola lietošanu, jaunā antipsihotiskā līdzekļa lietošana jāuzsāk ar tā zemāko devu. Jāņem vērā, ka breksipirazola koncentrācija plazmā samazināsies pakāpeniski un nebūs konstatējama pēc 1 līdz 2 nedēļām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Breksipirazola lietošanas drošums un efektivitāte, ārstējot šizofrēniju 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ieteikt šajā populācijā lietojamo minimālo efektīvo/drošo devu nav iespējams.

Nieru darbības traucējumi

Maksimālā ieteicamā deva pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem ir samazināta līdz 3 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Maksimālā ieteicamā deva pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (≥ 7 punkti pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir samazināta līdz 3 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vāju CYP2D6 metabolismu

Pacientiem ar apstiprinātu vāju CYP2D6 metabolismu nepieciešamas devu korekcijas līdz pusei no ieteicamajām devām. Pacientiem ar apstiprinātu vāju CYP2D6 metabolismu, kuri lieto spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, nepieciešamas devu papildu korekcijas līdz ceturtdaļai no ieteicamās devas (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Devas pielāgošana mijiedarbības dēļ

Devas jākorrigē pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus/induktorus vai spēcīgus CYP2D6 inhibitorus. Pārtraucot lietot CYP3A4 inhibitoru/induktorus vai CYP2D6 inhibitoru, var būt jāatsāk lietot pirms vienlaicīgās terapijas uzsākšanas lietotā breksipirazola deva (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja, neskatoties uz RXULTI devu korekcijām, tiek konstatētas nevēlamas blakusparādības, atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība vienlaicīgi lietot RXULTI un CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitoru.

1. tabula. RXULTI devu korekcijas pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolismu un pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto CYP inhibitorus

Faktori	Koriģētā deva
Pacienti ar vāju CYP2D6 metabolismu	
Pacienti ar zināmu vāju CYP2D6 metabolismu	Lietot pusi no ieteicamās devas
Pacienti ar zināmu vāju CYP2D6 metabolismu, kuri lieto spēcīgus/vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus	Lietot ceturtdaļu no ieteicamās devas
Pacienti, kuri lieto CYP2D6 inhibitorus un/vai CYP3A4 inhibitorus	
Spēcīgi CYP2D6 inhibitori	Lietot pusi no ieteicamās devas
Spēcīgi CYP3A4 inhibitori	Lietot pusi no ieteicamās devas
Spēcīgi/vidēji spēcīgi CYP2D6 inhibitori kopā ar spēcīgiem/vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem	Lietot ceturtdaļu no ieteicamās devas

Pacienti, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 induktorus

Ja pacients lieto breksipirazola devu, kas nodrošina stabilu klīnisko stāvokli, un ja vienlaicīgi ar breksipirazolu uzsāk spēcīgu CYP3A4 induktoru (piem., rifampicīna) lietošanu, breksipirazola dienas deva pakāpeniski jātitrē, lai ieteikto dienas devu 1 līdz 2 nedēļu laikā divkāršotu. Ja pēc tam atbilstoši

klīniskajai atbildes reakcijai nepieciešamas devas papildu korekcijas, devu var palielināt līdz maksimāli trīskāršai ieteiktajai dienas devai. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, dienas deva nedrīkst pārsniegt 12 mg. Brekspiirazolu ieteicams lietot, dienas devu sadalot divās lietošanas reizēs, jo lietošana vienu reizi dienā izraisa lielas svārstības starp maksimālo un minimālo koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 induktoru iedarbība ir atkarīga no laika un to maksimālā iedarbība var tikt sasniegta vismaz 2 nedēļas pēc lietošanas uzsākšanas. Tāpat, pārtraucot to lietošanu, lai samazinātos CYP3A4 indukcija, var būt nepieciešamas vismaz 2 nedēļas.

Pediatriskā populācija

Brekspiirazola drošums un efektivitāte, to lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 13 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzsākot ārstēšanu ar antipsihotiskiem līdzekļiem, pacienta klīniskais stāvoklis var uzlaboties tikai pēc vairākām dienām vai nedēļām. Šajā laikā pacienti rūpīgi jānovēro.

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība

Psihotisku un afektīvu traucējumu gadījumos ir raksturīga pašnāvnieciska uzvedība, un par to dažos gadījumos ir ziņots agrīni pēc ārstēšanas uzsākšanas vai pēc antipsihotiskā līdzekļa nomaiņas, tajā skaitā ārstēšanas ar brekspiirazolu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot ar antipsihotiskiem līdzekļiem, augsta riska pacientiem jānodrošina stingra uzraudzība.

Kardiovaskulārie traucējumi

Brekspiirazola lietošana pacientiem ar miokarda infarktu/išēmisko sirds slimību vai klīniski nozīmīgu kardiovaskulāru slimību anamnēzē nav pētīta, jo šādi pacienti no dalības klīniskajos pētījumos tika izslēgti.

Brekspiirazols jālieto uzmanīgi pacientiem ar zināmu sirds un asinsvadu slimību (anamnēzē miokarda infarkts vai sirds išēmiskā slimība, sirds mazspēja vai vadīšanas traucējumi), cerebrovaskulāru slimību, stāvokļiem, kas var izraisīt hipotensiju (dehidratācija, hipovolēmija un ārstēšana ar antihipertensīviem līdzekļiem) vai hipertensiju (tajā skaitā ļaundabīgu hipertensiju).

QT intervāla pagarināšanās

Ar antipsihotiskajiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem ir iespējama QT intervāla pagarināšanās.

Klīniskajos pētījumos ir ziņots tikai par dažiem, nenozīmīgiem QT intervāla pagarināšanās gadījumiem ar brekspiirazolu ārstētiem pacientiem. Izrakstot brekspiirazolu pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību, QT intervāla pagarināšanās ģimenes anamnēzē vai elektrolītu disbalansu, vai gadījumos, kad tiek lietotas citas zāles, kuras var izraisīt QT intervāla pagarināšanos, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Venoza trombembolija

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, ir saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Tā kā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži ir iegūti VTE riska faktori, pirms ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar brekspiirazolu vajadzētu identificēt visus iespējamus VTE riska faktorus un nodrošināt atbilstošus profilakses pasākumus.

Ortostatiskā hipotensija un sinkope

Iespējamās ar ortostatisko hipotensiju saistītās nevēlamās blakusparādības ir galvas reibonis, viegluma sajūta galvā un tahikardija. Parasti šie riski ir vislielākie ārstēšanas ar antipsihotiskajiem līdzekļiem sākumā un devas palielināšanas laikā. Pacienti, kam ir palielināta šo nevēlamo blakusparādību iespējamība (piemēram, gados vecāki cilvēki) vai arī lielāka hipotensijas komplikāciju iespējamība, ir pacienti ar dehidratāciju, hipovolēmiju, pacienti, kuri tiek ārstēti ar antihipertensīviem līdzekļiem, pacienti ar kardiovaskulāru slimību (piem., sirds mazspēja, miokarda infarktu, išēmiju vai vadīšanas traucējumiem) anamnēzē, cerebrovaskulāru slimību anamnēzē, kā arī pacienti, kuri iepriekš nav ārstēti ar antipsihotiskiem līdzekļiem. Šādiem pacientiem jāapsver iespēja lietot mazāku sākotnējo devu un lēnāk veikt titrēšanu, kā arī jānodrošina ortostatisko rādītāju kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu, tajā skaitā breksipirazola (skatīt 4.8. apakšpunktu), lietošanu ir ziņots par iespējami letālu simptomu kompleksu, ko sauc par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (ĻNS). ĻNS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiskā stāvokļa izmaiņas un par autonomās nervu sistēmas labilitāti liecinošas pazīmes (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana un sirds aritmija). Papildu pazīmes var būt kreatīnifosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Pacientam konstatējot par ĻNS liecinošas pazīmes un simptomus vai neizskaidrojamu spēcīgi izteiktu drudzi bez papildu klīniskām ĻNS izpausmēm, breksipirazola lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)

Ekstrapiramidālie simptomi, tajā skaitā akūta distonija, ir zināmas visas antipsihotisko līdzekļu grupas blakusparādības. Breksipirazols piesardzīgi jālieto pacientiem ar zināmiem EPS anamnēzē.

Tardīvā diskinēzija

Ar antipsihotiskajiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem var veidoties iespējami neatgriezenisks sindroms, kam raksturīgas nekontrolējamas, diskinētiskas kustības. Lai arī šis sindroms, šķiet, biežāk ir sastopams gados vecākiem cilvēkiem (it īpaši gados vecākām sievietēm), uzsākot antipsihotisko līdzekļu lietošanu, ir neiespējami prognozēt, kuriem pacientiem šis sindroms varētu attīstīties, paļauties uz sastopamības aplēsēm. Ja pacientam, kurš tiek ārstēts ar breksipirazolu, parādās tardīvās diskinēzijas simptomi, jāapsver iespēja samazināt devu vai pārtraukt lietošanu. Šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat parādīties pēc terapijas pārtraukšanas.

Cerebrovaskulāras nevēlamas blakusparādības

Placebo kontrolētos pētījumos, kuros gados vecākiem pacientiem ar demenci tika lietoti dažādi antipsihotiskie līdzekļi, tika konstatēta lielāka cerebrovaskulāru nevēlamo blakusparādību sastopamība (cerebrovaskulāri notikumi un pārejošas išēmiskas lēkmes), tajā skaitā letāli gadījumi, salīdzinājumā ar pacientiem, kam tika lietots placebo.

Gados vecāki pacienti ar psihozi, kas saistīta ar demenci

Breksipirazola lietošana gados vecākiem pacientiem ar demenci nav pētīta, un paaugstināta vispārējās mirstības riska dēļ tā lietošana gados vecāku demences pacientu ārstēšanai nav ieteicama.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Ar atipiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem ir konstatēta hiperglikēmija (dažos gadījumos ārkārtīgi smaga un saistīta ar ketoacidozi vai hiperosmolāro komu vai nāvi). Riska faktori, kas varētu veicināt smagu komplikāciju attīstību, ir aptaukošanās un cukura diabēts ģimenes anamnēzē.

Ar jebkuriem antipsihotiskajiem līdzekļiem (tajā skaitā breksipirazolu) ārstēti pacienti ir jānovēro, lai savlaicīgi konstatētu hiperglikēmijas simptomus (piem., polidipsiju, poliūriju, polifāģiju un vājumu). Pirms antipsihotiskā līdzekļa lietošanas uzsākšanas vai neilgi pēc tam ir jānosaka glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā. Ilgstošas ārstēšanas laikā glikozes koncentrācija plazmā ir regulāri jākontrolē, lai savlaicīgi konstatētu glikēmijas kontroles pasliktināšanos.

Kermeņa masas palielināšanās un dislipidēmija

Antipsihotisko līdzekļu, tajā skaitā breksipirazola, lietošana ir izraisījusi vielmaiņas izmaiņas, tajā

skaitā kermēna masas palielināšanos un dislipidēmiju. Ir konstatēts, ka, palielinoties ārstēšanas ar brekspiprazolu ilgumam, biežāk ir vērojama ķermeņa masas palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas sākumā ir jānovērtē lipīdu rādītāji. Sākumā un ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt ķermeņa masas un lipīdu rādītājus.

Krampju lēkmes

Pacienti, kam anamnēzē ir epileptiski traucējumi vai citas slimības, kas potenciāli var pazemināt krampju lēkmju sliekšni, brekspiprazols (tāpat kā citi antipsihotiskie līdzekļi) jālieto piesardzīgi. Ir ziņots par krampju lēkmēm brekspiprazola lietošanas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķermeņa temperatūras regulācija

Tiek uzskatīts, ka antipsihotisko līdzekļu lietošana var traucēt ķermeņa spēju pazemināt ķermeņa serdes temperatūru. Ieteicams ievērot atbilstīgu piesardzību, nozīmējot brekspiprazolu pacientiem, kam paredzami apstākļi, kas var veicināt ķermeņa serdes temperatūras paaugstināšanos (piem., intensīva fiziskā aktivitāte, spēcīga karstuma iedarbība, zāļu ar antiholīnērgisku iedarbību lietošana vai dehidratācija).

Disfāģija

Ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu tiek saistīti barības vada motorikas traucējumi un aspirācija. Brekspiprazols piesardzīgi jālieto pacientiem ar aspirācijas pneimonijas risku.

Impulsu kontroles traucējumi

Ir ziņots par impulsu kontroles traucējumiem, tajā skaitā pastiprinātu tieksmi uz azartspēlēm, pacientiem, kuri ārstēti ar brekspiprazolu. Pacienti brekspiprazola lietošanas laikā iespējamās pastiprinātās tieksmes (it īpaši uz azartspēlēm) un nespēja kontrolēt šīs tieksmes. Citas ziņotās tieksmes ir, piemēram, kompulsīva seksuālā uzvedība, kompulsīva iepirkšanās, kompulsīva pārēšanās un cita kompulsīva un kompulsīva uzvedība. Ir iespējams lielāks risks pacientiem ar impulsu kontroles traucējumiem anamnēzē, un tādēļ šādi pacienti rūpīgi jānovēro. Tā kā pacienti var neatzīt šādu uzvedību par patoloģisku, zāļu izrakstītājiem ārstēšanas ar brekspiprazolu laikā ir svarīgi uzdot pacientiem vai viņu aprūpētājiem jautājumus tieši par jaunu vai pastiprinātu impulsu kontroles traucējumu vai citas kompulsīvas uzvedības attīstību. Jāpiebilst, ka impulsu kontroles traucējumu simptomi var būt saistīti ar pamatslimību; tomēr ir ziņots, ka dažos gadījumos, kad ir samazināta deva vai pārtraukta zāļu lietošana, pastiprinātās tieksmes ir pārgājušas. Kompulsīva uzvedība, to neatpazīstot, var radīt kaitējumu pacientam un citiem. Ja pacientam brekspiprazola lietošanas laikā rodas šādas pastiprinātās tieksmes, ir jāapsver devas samazināšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Leikopēnija, neitropēnija un agranulocitoze

Ārstēšanas ar antipsihotiskajiem līdzekļiem laikā ir ziņots par leikopēniju, neitropēniju un agranulocitozi (tajā skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu). Iespējamie leikopēnijas/neitropēnijas riska faktori ir sākotnēji samazināts leukocītu daudzums asinīs un zāļu izraisīta leikopēnija/neitropēnija anamnēzē. Pacienti ar sākotnēji samazinātu leukocītu daudzumu asinīs vai zāļu izraisītu leikopēniju/neitropēniju anamnēzē dažu pirmo terapijas mēnešu laikā bieži jāpārbauda pilna asins aina, un brekspiprazola lietošana jāpārtrauc, parādoties pirmajām leukocītu daudzuma asinīs samazināšanās pazīmēm, ja tam nav cita izskaidrojuma. Pacienti ar neitropēniju rūpīgi jānovēro, lai konstatētu drudzi un citus infekcijas simptomus, un, konstatējot šādus simptomus, jāuzsāk tūlītēja ārstēšana. Pacienti ar smagu neitropēniju (absolūtais neitrofilu daudzums $< 1\,000/\text{mm}^3$) brekspiprazola lietošana jāpārtrauc, un viņiem līdz atlabšanai jākontrolē leukocītu daudzums asinīs.

Prolaktīns

Brekspiprazols var izraisīt prolaktīna līmeņa paaugstināšanos. Paaugstinājums, kas saistīts ar brekspiprazola lietošanu, parasti ir neliels un lietošanas laikā var samazināties, taču dažreiz tas lietošanas laikā var saglabāties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktoze

RXULTI apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Breksipirazolu metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP2D6.

Citu zāļu ietekme uz breksipirazolu

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīgi ar vienu iekšķīgi lietotu 2 mg breksipirazola devu lietojot ketokonazolu (200 mg divas reizes dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, breksipirazola laukums zem līknes (AUC) palielinājās par 97 %, bet C_{max} nemainījās. Ņemot vērā mijiedarbības pētījumu rezultātus, ieteicama breksipirazola devas korekcija līdz pusei no devas gadījumos, kad tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru un klaritromicīnu).

CYP3A4 induktori

Vienlaicīgi ar vienu iekšķīgi lietotu 4 mg breksipirazola devu lietojot rifampicīnu (600 mg divas reizes dienā 12 dienas), kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, breksipirazola C_{max} samazinājās par aptuveni 31 %, bet AUC – par aptuveni 73 %. Ja breksipirazolu lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu, asinszāli), kopējā breksipirazola dienas deva jāpalielina līdz aptuveni trīskāršai ieteicamajai dienas devai. Breksipirazola lietošana vienu reizi dienā gadījumos, kad tas tiek lietots vienlaicīgi ar CYP3A4 induktoriem, izraisa lielas svārstības starp maksimālo un minimālo koncentrāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CYP2D6 inhibitori

Vienlaicīgi ar vienu iekšķīgi lietotu 2 mg breksipirazola devu lietojot hinidīnu (324 mg dienā 7 dienas), kas ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors, breksipirazola AUC palielinājās par 94 %, bet C_{max} nemainījās. Ņemot vērā mijiedarbības pētījumu rezultātus, ieteicama breksipirazola devas korekcija līdz pusei no devas gadījumos, kad tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem (hinidīnu, paroksetīnu un fluoksetīnu).

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātus, pacientiem ar izteiktu CYP2D6 metabolismu, kuri saņem gan CYP3A4, gan CYP2D6 inhibitorus, vai pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolismu, kuri saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, ir paredzama breksipirazola koncentrācijas palielināšanās aptuveni 4 līdz 5 reizes, un šiem pacientiem ieteicama devas korekcija līdz ceturtdaļai no devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iespējamā breksipirazola ietekme uz citām zālēm

Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, maz ticams, ka breksipirazols varētu izraisīt klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību ar zālēm, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi. Breksipirazols neietekmē zāļu, kas ir krūts vēža rezistences proteīna (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*) transportvielas un P-glikoproteīna (P-gp) transportvielas substrāti, absorbciju.

Ja breksipirazolu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos (piem., moksifloksacīnu) vai elektrolītu disbalansu (piem., diurētiskajiem līdzekļiem, tādiem kā furosemīdu, bendroflumetiazīdu), ir jāievēro piesardzība.

Ja breksipirazolu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas izraisa kreatīnīfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanos (piem., tādiem statīniem kā simvastatīns), ir jāņem vērā breksipirazola izraisītā iespējamā papildu KFK līmeņa paaugstināšanās.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Informācija par breksipirazola farmakodinamisko mijiedarbību pašlaik nav pieejama. Nozīmējot vienlaicīgi ar citām zālēm, jāievēro piesardzība. Tā kā breksipirazols galvenokārt iedarbojas uz CNS, jāievēro piesardzība, lietojot breksipirazolu kopā ar alkoholu vai citām CNS ietekmējošām zālēm, kuru nevēlamās blakusparādības sakrīt ar breksipirazola nevēlamajām blakusparādībām (piem.,

tādiem opiātiem kā kodeīns vai morfījs) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par brekspiirazola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Brekspiirazolu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Jaundzimušajiem, kuri grūtniecības trešā trimestra laikā bijuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu, tajā skaitā brekspiirazola, iedarbībai, pēc dzemdībām ir iespējamās dažāda smaguma un ilguma nevēlamās blakusparādības, tai skaitā ekstrapiramidāli un/vai atcelšanas simptomi. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoro distresu un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie rūpīgi jānovēro.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai brekspiirazols/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par brekspiirazola/metabolītu izdalīšanos pienā žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar brekspiirazolu, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Brekspiirazola ietekme uz cilvēka fertilitāti nav izvērtēta. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda fertilitātes samazināšanos mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Brekspiirazols maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ir iespējama ietekme uz nervu sistēmu (piem., sedācija un galvas reibonis, kas ir biežas nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk konstatētās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības (NZBP) pieaugušajiem bija akatīzija (5,6 %) un ķermeņa masas palielināšanās (3,9 %) un pusaudžiem tās bija slikta dūša (6,4 %), miegainība (4,5 %) un akatīzija (3,6 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar brekspiirazola lietošanu saistīto NZBP biežums ir parādīts tālāk tekstā esošajā tabulā. Tabula sagatavota, ņemot vērā datus par nevēlamajām blakusparādībām, par kurām ziņots īslaicīgos placebo kontrolētos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, kuros lietotas atbilstīgas terapeitiskās devas (2 mg līdz 4 mg) un īslaicīgos placebo kontrolētos 3. fāzes pediatrikos klīniskajos pētījumos, kuros lietotas atbilstīgas terapeitiskās devas (1 mg līdz 4 mg).

Visas NZBP ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		Izsitumi	Angioedēma Urtikārija Sejas pietūkums	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masa		
Psihiskie traucējumi			Pašnāvības mēģinājums Pašnāvnieciskas domas	Azartspēļu atkarība Impulsīva uzvedība Kompulsīva pārēšanās Kompulsīva iepirkšanās Kompulsīva seksuālā uzvedība
Nervu sistēmas traucējumi		Akatīzija Reibonis Trīce Miegainība ¹	Parkinsonisms	Epileptiskas lēkmes Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)
Sirds funkcijas traucējumi				QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogram mā
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Venoza trombembolija (tajā skaitā plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze) Ortostatiska hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		Caureja Slikta dūša Sāpes vēdera augšdaļā	Zobu kariess Flatulence	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes Sāpes ekstremitātēs	Mialģija	Rabdomiolīze

OSK	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā				Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Izmeklējumi	Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs ²	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	

¹ Ietver arī sedāciju un hipersomniju

² Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs tika definēts, pamatojoties uz iespējami klīniski nozīmīgiem (IKN) kritērijiem > 1 × normas augšējā robeža (NAR).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pieaugušie

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)

Grupā, kurā tika lietots brekspiprazols (no 2 mg dienā līdz 4 mg dienā), visbiežāk ziņotā (5,6 %) ar EPS saistītā NZBP bija akatīzija (salīdzinājumam – 4,5 % placebo grupā), kam sekoja trīce (2,7 %) (salīdzinājumam – 1,2 % placebo grupā).

Citas ar EPS saistītās NZBP, par kurām ziņots īslaicīgos, kontrolētos pētījumos, ir diskinēzija (0,4 %), ekstrapiramidāli traucējumi (1,8 %) un parkinsonisms (0,4 %). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Akatīzija

Fiksētu devu lietošanas pētījumos ir konstatēta no lietotās devas atkarīga saistība ar akatīzijas rašanos ar brekspiprazolu ārstētiem pacientiem (lietojot lielākas devas, tās biežums palielinās). Akatīzijas biežums grupās, kurās brekspiprazola deva bija 1 mg dienā, 2 mg dienā un 4 mg dienā, bija attiecīgi 3,0 %, 4,6 % un 6,5 %, salīdzinot ar 5,2 % pētāmo personu placebo grupā.

Akatīzijas sastopamība īslaicīgajos, kontrolētajos pētījumos (5,4 %) bija līdzīga sastopamībai ilgstošajos, atklātajos pētījumos (5,7 %).

Pašnāvnieciska uzvedība

Īslaicīgos, kontrolētos pētījumos par terapijas izraisītām, ar pašnāvniecisku uzvedību saistītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 8 pētāmajām personām (0,5 %, 2 nopietni notikumi, 1 gadījums, kad lietošana bija jāpārtrauc) visās brekspiprazola grupās un 3 pētāmajām personām (0,4 %, neviens nopietns gadījums) placebo grupā. Ilgstošos, atklātos pētījumos par terapijas izraisītām, ar pašnāvniecisku uzvedību saistītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 23 pētāmajām personām (1,6 %). Kopumā brekspiprazola klīniskās izstrādes programmā šizofrēnijas ārstēšanai ir bijis viens pašnāvības gadījums, taču pētnieks to neuzskatīja par saistītu ar zāļu lietošanu. Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti spontānie ziņojumi par pabeigtu pašnāvību un par pašnāvības mēģinājumu. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

QT intervāla pagarināšanās

Īslaicīgajos, kontrolētajos brekspiprazola pētījumos tika ziņots par 3 terapijas izraisītām, ar QT intervāla pagarināšanos saistītām nevēlamām blakusparādībām grupā, kurā lietoja devu no 2 mg līdz 4 mg (0,3 %). Salīdzinājumam – personu, kuras saņēma placebo, grupā tika saņemti 3 ziņojumi par terapijas izraisītām nevēlamām blakusparādībām (0,5 %). Terapijas izraisīto nevēlamo blakusparādību sastopamība ilgstošajos pētījumos bija līdzīga to sastopamībai īslaicīgajos

pētījumos.

Terapeitiskās (4 mg) un supratherapeitiskās (12 mg) devās lietota breksipirazola ietekme uz QT intervālu pētāmajām personām ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo un aktīvo vielu (moksifloksacīns) kontrolētā, paralēlu grupu pētījumā. Šī pētījuma apakšgrupu analīze liecināja, ka QTc pagarinājums sievietēm bija lielāks nekā vīriešiem (skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masas palielināšanās

Īslaicīgos, kontrolētos pētījumos pētāmo personu ar klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos (ķermeņa masas palielinājums par $\geq 7\%$ attiecībā pret sākotnējo rādītāju) procentuālais daudzums breksipirazola grupā, kurā lietoja devu no 2 mg dienā līdz 4 mg dienā, bija 9,1 % (salīdzinājumam – 3,8 % placebo grupā).

Ilgstošajā, atklātajā pētījumā pētāmo personu ar klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos (ķermeņa masas palielinājums par $\geq 7\%$) procentuālais daudzums jebkurā apmeklējumā bija 20,7 %, un 0,4 % pētāmo personu pārtrauca dalību pētījumā ķermeņa masas palielinājuma dēļ. Pētāmajām personām, kam ķermeņa masa attiecībā pret sākotnējo rādītāju palielinājās par $\geq 7\%$, tā laika gaitā palielinājās pakāpeniski, un 52. nedēļā vidējais ķermeņa masas palielinājums bija līdz 10,2 kg. 52. nedēļā vidējās kopējās ķermeņa masas izmaiņas breksipirazola grupā ilgstošajā, atklātajā pētījumā bija 2,1 kg. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Prolaktīns

Paaugstināta prolaktīna līmeņa asinīs sastopamība īslaicīgos, kontrolētos pētījumos bija 0,9 % pētāmo personu breksipirazola grupā, kurā lietoja devu no 2 mg līdz 4 mg, un – salīdzinājumam – 0,5 % pētāmo personu placebo grupā. Paaugstināts prolaktīna līmenis īslaicīgajos pētījumos biežāk tika konstatēts sievietēm nekā vīriešiem (1,5 % salīdzinājumā ar 0,60 %). Turklāt prolaktīna līmeņa paaugstināšanos $> 1 \times \text{NAR}$ konstatēja 13,7 % sieviešu breksipirazola grupā, kurā lietoja devu no 2 mg līdz 4 mg, salīdzinājumā ar 6,4 % sieviešu placebo grupā un 11,1 % vīriešu breksipirazola grupā, kurā lietoja devu no 2 mg līdz 4 mg, salīdzinājumā ar 10,3 % vīriešu placebo grupā. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Saistībā ar breksipirazola lietošanu ir ziņots par iespējami letālu simptomu kompleksu, ko sauc par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (ĻNS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Slikta dūša

Sliktas dūšas vispārīgā sastopamība īslaicīgos, kontrolētos pētījumos bija 2,3 % pētāmo personu breksipirazola grupā, kurā lietoja devu no 2 mg līdz 4 mg, un – salīdzinājumam – 2 % pētāmo personu placebo grupā. Vemšanas sastopamība bija 1,0 % pētāmo personu breksipirazola grupā salīdzinājumā ar 1,2 % pētāmo personu placebo grupā.

Vērtējot atšķirības starp dzimumiem, slikta dūša (4,8 % salīdzinājumā ar 2,8 %) un vemšana (4,6 % salīdzinājumā ar 1,4 %) ar breksipirazolu ārstēto pētāmo personu vidū biežāk bija sastopama sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem. Pētāmajām personām, kuri saņēma placebo, slikta dūšas sastopamības biežums bija 2,8 % vīriešu un 3,2 % sieviešu, savukārt vemšanas sastopamības biežums bija 3,0 % vīriešu un 2,6 % sieviešu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Šizofrēnija 13 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem

Sagaidāms, ka nevēlamu blakusparādību biežums, tips un smaguma pakāpe pusaudžiem būs līdzīga pieaugušajiem.

Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)

Īslaicīgajos pētījumos grupā, kurā tika lietots breksipirazols (no 1 mg dienā līdz 4 mg dienā), visbiežāk ziņotā ar EPS saistītā NZBP bija akatīzija (3,6 %), salīdzinot ar 2,9 % placebo grupā. Citas ar EPS saistītas NZBP, par kurām ziņots īslaicīgos, kontrolētos pētījumos pediatriem pacientiem, bija muskuļu stīvums (0,9 %), hipokinēzija (0,9 %) un trīce (0,9 %).

Akatīzija

Akatīzijas biežums ar brekspiprazolu ārstētām pediatriiskām pētāmajām personām īslaicīgā, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā bija 3,6 %, salīdzinot ar 2,9 % pētāmajām personām, kuras ārstētas ar placebo.

Akatīzijas biežums ilgstošajā, atklātā pētījumā bija 5,1 %. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Pašnāvnieciska uzvedība

Īslaicīgajā kontrolētā pētījumā par izraisītām, ar pašnāvniecisku uzvedību saistītām nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 1 pētāmajai personai (0,9 %, nenozīmīgs notikums) brekspiprazola ārstēšanas grupā un nebija neviena gadījuma placebo grupā. Ilgstošajā atklātā pētījumā par izraisītām, ar pašnāvniecisku uzvedību saistītām nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 9 pētāmajām personām (3,1 %). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

QT intervāla pagarināšanās

Pusaudžu šizofrēnijas pētījumos nav ziņots par izraisītām, ar QT intervāla pagarināšanos saistītām nevēlamām blakusparādībām. Drošuma profils, kas novērots pusaudžu populācijā, tiek uzskatīts par līdzīgu tam, kas novērots pieaugušo populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masas palielināšanās

Īslaicīgajā kontrolētā pētījumā pētāmo personu ar klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos (ķermeņa masas palielinājums par $\geq 7\%$, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju) procentuālais daudzums bija 8,2 % grupā, kas tika ārstēta ar brekspiprazolu, salīdzinot ar 4,9 % placebo grupā. Vidējais ķermeņa masas pieaugums no sākotnējā rādītāja līdz pēdējai vizītei bija 0,8 kg ar brekspiprazolu un 0,0 kg ar placebo ārstētām pētāmajām personām. Lai pielāgotos normālai augšanai, tika atvasināti z rādītāji (mērīti standartnovirzēs (SN)), kas normalizē dabisku bērnu un pusaudžu augšanu salīdzinot ar vecumam un dzimumam atbilstošiem populācijas standartiem. Z rādītāja izmaiņa $< 0,5$ SN ir uzskatāma par klīniski nebūtisku. Šajā pētījumā brekspiprazola un placebo ārstēšanas grupās netika novērotas vidējā z rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa līdz pēdējai vizītei. 4,5 % pētāmo personu brekspiprazola grupā un 3,9 % placebo grupā bija ķermeņa masas palielināšanās pēc vecuma un dzimuma pielāgotajos z rādītājos par vismaz 0,5 SN no sākumstāvokļa. Ar ķermeņa masas palielināšanos saistīta nevēlama blakusparādība tika ziņota 1,7 % pacientu brekspiprazola grupā, salīdzinot ar 3,4 % placebo grupā. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ilgstošajā, atklātā pētījumā pētāmo personu procentuālā daļa ar klīniski būtisku ķermeņa masas palielināšanos (ķermeņa masas palielināšanās par $\geq 7\%$, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju) jebkurā vizītē bija 47,3 % brekspiprazola ārstēšanas grupā. Vidējās z rādītāja izmaiņas no sākotnējā rādītāja līdz pēdējai vizītei bija 0,00 SN attiecībā uz ķermeņa masu, kamēr 21,8 % pacientu bija palielināšanās pēc vecuma un dzimuma pielāgotajā ķermeņa masas z rādītājā par vismaz 0,5 SN no sākotnējā rādītāja. Par terapijas izraisītu ķermeņa masas palielināšanās nevēlamu blakusparādību tika ziņots 10,9 % pētāmo personu, kamēr par terapijas izraisītu ēstgribas palielināšanos, KMI palielināšanos un jostasvietas apkārtmēra palielināšanos tika ziņots attiecīgi divām, vienai un vienai pētāmajai personai.

Prolaktīns

Īslaicīgajā pētījumā netika ziņots par ārstēšanas izraisītām, ar paaugstinātu prolaktīna līmeni saistītām nevēlamām blakusparādībām. Paaugstināta prolaktīna līmeņa biežums > 1 NAR 2 mg līdz 4 mg brekspiprazola grupā bija 26,8 % sieviešu dzimuma personām, salīdzinot ar 6,3 % placebo grupā, un 24, % vīriešu dzimuma personām, salīdzinot ar 6 % placebo grupā. Ilgstošajā pētījumā par izraisītām, ar paaugstinātu prolaktīna līmeni asinīs saistītām nevēlamām blakusparādībām ziņoja 2,0 % pētāmās personas, un par terapijas izraisītām, ar hiperprolaktinēmiju saistītām nevēlamām blakusparādībām tika ziņots 0,7 % pētāmajām personām. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Pusaudžu šizofrēnijas pētījumos netika ziņots par terapijas izraisītām, ar ļaundabīgu neiroleptisko sindromu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Drošuma profils, kas novērots pusaudžu populācijā, tiek uzskatīts par līdzīgu tam, kas novērots pieaugušo populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Slikta dūša

Pusaudžu šizofrēnijas pētījumos ir ziņots par terapijas izraisītām, ar sliktu dūšu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Drošuma profils, kas novērots pusaudžu populācijā, tiek uzskatīts par līdzīgu tam, kas novērots pieaugušo populācijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Miegainība, tostarp sedācija un hipersomnija

Īslaicīgā pētījumā ar miegainību saistītu izraisītu nevēlamu blakusparādību (sedācija, miegainība, hipersomnija) sastopamība bija 7,3 % brekspiprazola 2–4 mg grupā, salīdzinot ar 6,7 % placebo grupā. Ilgstošajā, atklātā pētījumā ar miegainību saistītu terapijas izraisītu nevēlamu blakusparādību (sedācija, miegainība, hipersomnija) sastopamība bija 12,6 %. Šīs ar terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Uzreiz pēc pārdozēšanas var būt noderīgi veikt kuņģa skalošanu un lietot vemšanu izraisošu līdzekli. Pārdozēšanas gadījumā ir jāveic elektrokardiogramma un, konstatējot QT intervāla pagarinājumu, ir jānodrošina sirdsdarbības kontrole.

Citādi pārdozēšanas gadījumā galvenā uzmanība jāpievērš atbalstošai terapijai, nodrošinot elpceļu caurlaidību, oksigenāciju un ventilāciju, kā arī simptomu kontrolei. Stingra medicīniska uzraudzība un kontrole jāturpina līdz brīdim, kad pacients atveseļojas.

Vienu stundu pēc iekšķīgas 2 mg brekspiprazola devas lietošanas perorāla aktivētās ogles un sorbīta (50 g/240 ml) lietošana samazināja brekspiprazola C_{max} un AUC par attiecīgi apmēram no 5 % līdz 23 % un no 31 % līdz 39 %. Tomēr informācija par aktivētās ogles ārstniecisko iedarbību brekspiprazola pārdozēšanas gadījumā nav pietiekama.

Lai gan informācija par hemodialīzes efektivitāti brekspiprazola pārdozēšanas ārstēšanā nav pieejama, maz ticams, ka hemodialīze varētu būt noderīga pārdozēšanas gadījumā, jo brekspiprazols izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi. ATĶ kods: N05AX16.

Darbības mehānisms

Brekspiprazols ir atipiskais antipsihotiskais līdzeklis. Tiek uzskatīts, ka brekspiprazola farmakoloģisko iedarbību nodrošina modulējošā iedarbība serotonīna un dopamīna sistēmās, tam piemīt kombinēta, daļēji agonistiska iedarbība uz serotonīnerģiskajiem 5-HT_{1A} un dopamīnerģiskajiem D₂ receptoriem un antagonistiska iedarbība uz serotonīnerģiskajiem 5-HT_{2A} receptoriem ar līdzīgi augstu afinitāti pret visiem šiem receptoriem (K_i: no 0,1 nM līdz 0,5 nM). Brekspiprazolam piemīt arī antagonistiska iedarbība uz noradrenerģiskajiem α_{1B/2C} receptoriem ar afinitāti tajā pašā subnanomolārajā K_i diapazonā (K_i: no 0,2 nM līdz 0,6 nM).

Farmakodinamiskā iedarbība

Ģenētisko variāciju ietekme uz farmakodinamisko atbildes reakciju uz breksipirazolu nav pētīta.

Ietekme uz QT

Breksipirazola ietekme uz QT intervālu tika pētīta pacientiem ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem. Vispārējās analīzes dati liecināja, ka breksipirazols pēc terapeitisku devu un supratherapeitisku devu (4 mg dienā; n = 62, vai 12 mg dienā; n = 53) lietošanas neizraisīja klīniski būtisku QT_c intervāla pagarināšanos, un netika konstatēta saistība starp breksipirazola koncentrāciju un QT_c pagarināšanos.

Detalizēta QT_c pētījuma apakšgrupu analīze liecināja, ka QT_c pagarinājums sievietēm bija lielāks nekā vīriešiem. Breksipirazola grupā, kurā lietoja devu 4 mg dienā, maksimālās pret placebo koriģētās vidējās QT_{cl} intervāla izmaiņas 6 stundas pēc devas lietošanas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija 5,2 ms (90 % TI: 1,5; 8,9) vīriešiem (n = 48) un 15,0 ms (90 % TI: 7,7; 22,3) sievietēm (n = 14). Breksipirazola grupā, kurā lietoja devu 12 mg dienā, maksimālās pret placebo koriģētās vidējās QT_{cl} intervāla izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija 2,9 ms (90 % TI: -1,2; 6,9) vīriešiem (n = 40) 12 stundas pēc devas lietošanas un 10,4 ms (90 % TI: 2,7; 18,2) sievietēm (n = 13) 24 stundas pēc devas lietošanas. Tā kā pētījumā tika iekļauts mazāks sieviešu nekā vīriešu skaits, pārlicecinošus secinājumus izdarīt nav iespējams.

Klīniskā efektivitāte

Pieaugušajiem.

Breksipirazola efektivitāte un drošums, lietojot šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem, tika pētīts divos daudznacionālos un vienā reģionālā (Japāna), 6 nedēļas ilgos, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētu devu klīniskajos pētījumos (pētījumi nr. 1, 2, 3), vienā daudznacionālā, 6 nedēļas ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, maināmu devu klīniskajā pētījumā ar aktīvām atsauces zālēm (kvetiapīns) (pētījums nr. 4) un vienā daudznacionālā, placebo kontrolētā, 52 nedēļas ilgā balstterapijas pētījumā (pētījums nr. 5). Pētījumos piedalījās 2 690 pacientu vecumā no 18 gadiem līdz 65 gadiem.

Pētījumos nr. 1, 2 un 3 breksipirazola deva tika palielināta, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā, proti, pacienti 4 dienas lietoja 1 mg devu, bet no 5. līdz 7. dienai – 2 mg devu. 8. dienā deva dažās terapijas grupās tika palielināta līdz 4 mg.

Īslaicīgie pētījumi

Trijos īslaicīgajos, fiksētas devas pētījumos (pētījumos nr. 1, 2 un 3) pētāmās personas pēc nejaušības principa tika iedalītas grupā, kas lietoja 2 mg breksipirazola vienu reizi dienā, grupā, kas lietoja 4 mg breksipirazola vienu reizi dienā vai placebo grupā.

Pētījumā nr. 4 tika vērtēta breksipirazola lietošanas efektivitāte, drošums un panesība maināmu devu diapazonā no 2 mg dienā līdz 4 mg dienā, papildus lietojot no 400 mg līdz 800 mg ilgstošas iedarbības kvetiapīna analīzes jutības noteikšanai. Īslaicīgajos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija Pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale*) kopējā punktu skaita vidējās izmaiņas līdz 6. nedēļai salīdzinājumā ar sākuma stāvokli; *PANSS* ir dažādu elementu vērtēšanas skala, ko veido pieci faktori, kas paredzēta pozitīvo simptomu, negatīvo simptomu, dezorganizētu domu, nekontrolēta naidīguma/uzbudinājuma un trauksmes/depresijas novērtēšanai.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs pētījumos nr. 1, 2 un 4 bija Vispārīgais klīniskais iespaids par šizofrēnijas smaguma pakāpi (*CGI-S – Clinical Global Impression of Severity*), kas ir ārsta veikts slimības smaguma pakāpes novērtējums 7 punktu skalā. *CGI-S* kā sekundārais mērķa kritērijs tika vērtēts arī pētījumos nr. 3 un 5.

Breksipirazola iedarbība tika vērtēta arī pēc vairākiem iepriekšnoteiktiem sekundāriem mērķa kritērijiem – šizofrēnijas simptomu specifiskajiem aspektiem (*PANSS* pozitīvo simptomu apakšskalas

punktu skaits, *PANSS* negatīvo simptomu apakšskalas punktu skaits, *PANSS* uzbudinājuma komponentes (*PEC – PANSS Excited Component*) punktu skaits, *PANSS* Mārdera faktori “pozitīvie”, “negatīvie”, “dezorganizētas domas”, “nekontrolēts naidīgums/uzbudinājums” un “trauksme/depresija”) un atbildes reakcijas analīzes (definēta kā *PANSS* kopējā punktu skaita uzlabojums par 30 % attiecībā pret sākotnējo rādītāju vai *CGI-I* punktu skaits 1 [ļoti liels uzlabojums] vai 2 [liels uzlabojums]).

Efektivitāte tika pierādīta pētījumā nr. 1, lietojot gan 2 mg, gan 4 mg brekspiprazola dienā, un vēlreiz apstiprināta pētījumā nr. 2 tikai attiecībā uz brekspiprazolu 4 mg dienā un pētījumā nr. 3 tikai attiecībā uz brekspiprazolu 2 mg dienā.

Pētījumā nr. 4, kurā bija atļauta devas maiņa, 6. nedēļā pētāmajām personām brekspiprazola terapijas grupā bija skaitliski lielāki *PANSS* kopējā punktu skaita uzlabojumi nekā pētāmajām personām placebo grupā, lai gan atšķirība 6. nedēļā saskaņā ar primārās efektivitātes analīzes rezultātiem nesasniedza statistiskās ticamības līmeni ($p = 0,0560$; skatīt 2. tabulu). Tajā pašā pētījumā tikai analīzes jutības noteikšanai tika pievienotas aktīvās salīdzinājuma zāles – ilgstošas iedarbības kvetiapīns, kas bija atdalīts no placebo.

2. tabula. Primārie efektivitātes rezultāti 6 nedēļu pētījumos, ārstējot šizofrēniju

Pētījums	Terapijas grupa	n	Primārais efektivitātes rādītājs: <i>PANSS</i>			
			Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	MK vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo punktu skaitu (SK)	MK vidējā atšķirība ^{a, b} (95 % TI)	p-vērtība
1	Brekspiprazols (2 mg dienā)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brekspiprazols (4 mg dienā)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brekspiprazols (2 mg dienā)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspiprazols (4 mg dienā)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brekspiprazols (2 mg dienā)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brekspiprazols (4 mg dienā)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brekspiprazols (2 mg dienā līdz 4 mg dienā)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SN Standarta novirze

SK Standarta kļūda

MK vid. Mazāko kvadrātu vidējā vērtība

TI Ticamības intervāls

* Terapija statistiski ticami pārkāpa par placebo

a Atšķirība (brekspiprazols mīnus placebo) mazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņā 6. nedēļā

- b attiecībā pret sākotnējo rādītāju
MK vid., 95 % TI un p-vērtības atsevišķos pētījumos tika iegūtas no *MMRM (Mixed effect Model Repeat Measurement)* analīzes šādā veidā: centra, ārstēšanas, apmeklējuma un saistības starp apmeklējumu un ārstēšanu fiksētās ietekmes, bet sākotnējie rādītāji un saistība starp apmeklējumu un sākotnējiem rādītājiem kā kovariātas. Tika lietota nestrukturētas dispersiju un kovariāciju matricas struktūra.

Primārā statistiskā analīze tika veikta, lietojot *MMRM* modeli ar *MAR (Missing At Random)* attiecināšanu. Jūtīguma analīzes rezultāti, lietojot placebo bāzes daudzkārtēju attiecināšanu (*PMI*), atbilda primārajai analīzei.

(Galvenā) sekundārā galarezultāta parametra un papildu mērķa kritēriju rezultāti apstiprināja primāro mērķa kritēriju.

Pētījumā nr. 1 grupā, kurā lietoja 2 mg dienā un 4 mg dienā, tika konstatēts arī statistiski ticami lielāks *CGI-S* (galvenā sekundārā efektivitātes rādītāja) uzlabojums 6. nedēļā salīdzinājumā ar placebo grupām. Testēšanas hierarhijas dēļ lielāko *CGI-S* uzlabojumu, kas konstatēts grupās, kas lietoja 2 mg dienā un 4 mg dienā, var uzskatīt par apstiprinošu tikai attiecībā uz pētījumiem nr. 2, 3 un 4 (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Galvenie sekundārie efektivitātes rezultāti 6 nedēļu pētījumos, ārstējot šizofrēniju

Pētījums	Terapijas grupa	n	Galvenais sekundārais efektivitātes rādītājs: <i>CGI-S</i>			
			Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	MK vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo punktu skaitu (SK)	MK vidējā atšķirība ^a (95 % TI)	p-vērtība
1	Breksipirazols (2 mg dienā)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Breksipirazols (4 mg dienā)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Breksipirazols (2 mg dienā)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Breksipirazols (4 mg dienā)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Breksipirazols (2 mg dienā)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Breksipirazols (4 mg dienā)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Breksipirazols* (2 mg dienā līdz 4 mg dienā) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SN Standarta novirze
SK Standarta kļūda
MK vid. Mazāko kvadrātu vidējā vērtība
TI Ticamības intervāls
* Terapija statistiski ticami pārkāpa par placebo

- a Atšķirība (brekspiprazols mīnus placebo) mazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņā 6. nedēļā attiecībā pret sākotnējo rādītāju
- b Vidējā deva 3,5 mg dienā

Efektivitātes uzturēšanas pētījums

Pētījumā nr. 5, kas bija ilgstošs pētījums ar mērķi novērtēt brekspiprazola iedarbības ilgumu, nosakot laiku līdz nākamajam šizofrēnijas recidīvam, šizofrēnijas pacienti, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar brekspiprazolu no 1 mg dienā līdz 4 mg dienā, tika stabilizēti 12 nedēļu līdz 36 nedēļu laikā un pēc tam pēc nejaušības principa dubultmaskētā veidā iedalīti vai nu grupā, kurā tika turpināta ārstēšana ar stabilizējošo brekspiprazola devu ($n = 96$), vai grupā, kurā lietoja placebo ($n = 104$) 52 nedēļas ilgi vai līdz recidīvam.

Veicot laika līdz nākamajam recidīvam primāro analīzi, pacientiem, kuri lietoja brekspiprazolu, konstatēja būtiski ilgāku laiku līdz recidīvam salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo ($p < 0,0001$). 52. nedēļā brekspiprazols (13,5 %) samazināja nākamā recidīva risku par 71 % salīdzinājumā ar placebo (38,5 %). Stabilizācijas laikā brekspiprazols uzlaboja klīnisko simptomātiku (vērtējot pēc *PANSS*, *CGI-S* un *CGI-I* [Kovariācijas analīzes – *ANCOVA*, Pēdējā mērījuma pārnese uz priekšu – *LOCF*]) un funkcionēšanu (vērtējot pēc Funkcionālā statusa vispārīgās vērtēšanas skalas (*GAF* – *Global Assessment of Functioning*) [*ANCOVA LOCF*]). Šī uzlabošanās saglabājās 52 nedēļu ilgajā dubultmaskētajā uzturošajā fāzē pacientiem, kuri lietoja brekspiprazolu, savukārt pacientiem, kuri pēc randomizācijas saņēma placebo, tika konstatēta *PANSS*, *CGI-S* un *CGI-I*, kā arī *GAF* punktu skaita [*ANCOVA LOCF*] pasliktināšanās. Salīdzinot ar placebo, brekspiprazols nodrošināja simptomu kontroli un funkcionalitāti.

Pediātriskā populācija

Brekspiprazola efektivitāte un drošums pediātrisko pacientu ar šizofrēniju ārstēšanai tika pētīts vienā 6 nedēļu, randomizētā, dubultmaskētā un placebo kontrolētā pētījumā (pētījums 6) un ilgstošā, 24 mēnešu atklātā pētījumā. Īslaicīgajā pētījumā tika iekļauti 110 pacienti, kuri randomizēti brekspiprazola grupā, 101 pacients aripiprazola grupā analīzes jutīgumam un 104 pacienti-placebo grupā ar vidējo vecumu 15 gadi.

Īslaicīgajā pētījumā (pētījumā 6) pacienti saņēma vai nu brekspiprazolu no 2 līdz 4 mg dienā, vai aripiprazolu no 10 līdz 20 mg dienā, vai placebo.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs tika definēts kā vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 6. nedēļai Pozitīvo un negatīvo sindromu skalas (*PANSS* – *Positive and Negative Syndrome Scale*) kopējos rādītājos.

Brekspiprazols 2 līdz 4 mg/dienā un aripiprazols uzrādīja statistiski nozīmīgus uzlabojumus, salīdzinot ar placebo, *PANSS* kopējā rādītāja vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Pabeigtās analīzes no ilgstošā pētījuma ar elastīgām brekspiprazola devām no 1 līdz 4 mg dienā liecināja par uzturētu uzlabojumu simptomus no sākumstāvokļa līdz 24. mēnesim *PANSS* kopējā rādītājā,

4. tabula. Primērās efektivitātes rezultāti 6 nedēļu pētījumam par šizofrēniju pediātriskiem pacientiem

Pētījums	Ārstēšanas grupa	n	Primārās efektivitātes mērījums: <i>PANSS</i>			
			Vidējais sākumstāvokļa rādītājs (SN)	MK vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa (SK)	MK vidējā atšķirība ^a (95 % TI)	P-vērtība
6	Brekspiprazols (2 mg dienā līdz 4 mg dienā)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazols (10 mg dienā līdz 20 mg dienā)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8, -2,21)	0,0032

Pētījums	Ārstēšanas grupa	n	Primārās efektivitātes mērījums: PANSS			
			Vidējais sākumstāvokļa rādītājs (SN)	MK vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa (SK)	MK vidējā atšķirība ^a (95 % TI)	P-vērtība
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SN Standarta novirze

SK Standarta kļūda

MK vid. Mazāko kvadrātu vidējā vērtība

TI Ticamības intervāls

* Terapija statistiski ticami pārāka par placebo

a Atšķirība (brekspiprazols mīnus placebo) mazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņā 6. nedēļā attiecībā pret sākotnējo rādītāju

b Efektivitātes paraugs ietver ārstētas pētāmās personas, kam ir sākumstāvokļa un vismaz viens efektivitātes novērtējums pēc sākotnējā rādītāja pēc PANSS kopējā rādītāja

Turklāt tika uzskatīts, ka farmakokinētikas/farmakodinamikas analīze atbalsta klīniskās efektivitātes datu salīdzināšanu starp pusaudžiem un pieaugušiem šizofrēnijas slimniekiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc tabletes lietošanas brekspiprazols uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 4,0 stundu laikā pēc vienreizējas devas lietošanas, un tablešu perorālā absolūtā biopieejamība ir 95,1 %.

Brekspiprazola līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 10 dienu līdz 12 dienu laikā pēc lietošanas uzsākšanas. Lietojot 4 mg brekspiprazola tableti kopā ar standarta maltīti ar augstu tauku saturu, būtiska ietekme uz brekspiprazola C_{max} vai AUC netika konstatēta. Pēc vienreizējas un vairāku devu lietošanas vienu reizi dienā brekspiprazola iedarbība (C_{max} un AUC) palielinās proporcionāli lietotajai devai. Pamatojoties uz *in vivo* pētījumiem, brekspiprazols nav efluksa transportvielu, piem., zāļu multirezistences (MDR – *Multi Drug Resistance*) 1 (P-gp) un BCRP, substrāts vai inhibitors.

Izkliede

Brekspiprazola izkļiedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir liels (1,56 l/kg ± 0,418 l/kg), kas liecina par ekstravaskulāru izkļiedi. Brekspiprazols izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (vairāk nekā 99 %) – seruma albumīnu un skābo α 1-glikoproteīnu, un saistīšanos ar olbaltumvielām neietekmē aknu vai nieru darbības traucējumi. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, brekspiprazola saistīšanos ar olbaltumvielām neietekmē varfarīns, diazepamā un digitoksīns.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* metabolisma pētījumiem, kuros izmantots rekombinantais cilvēka citohroms P450, tika konstatēts, ka brekspiprazola metabolismā galvenokārt iesaistās CYP3A4 un CYP2D6, kā rezultātā veidojas oksidatīvi metabolīti. Pamatojoties uz *in vitro* iegūtajiem datiem, brekspiprazols nedaudz inhibē vai nemaz neinhibē citus CYP450 izoenzīmus. *In vivo* apstākļos brekspiprazola metabolismu galvenokārt nodrošina CYP3A4 un CYP2D6, kā rezultātā veidojas oksidatīvi metabolīti ar tikai vienu metabolītu plazmā (DM-3411), kurš nodrošina vairāk nekā 10 % no iedarbības plazmā.

Līdzsvara koncentrācijā DM-3411 nodrošina 23,1 % līdz 47,7 % no brekspiprazola iedarbības (AUC) plazmā. Jāpiebilst, ka *in vivo* pirmsklīniskajos pētījumos pie klīniski būtiskas brekspiprazola iedarbības plazmā nav konstatēta DM-3411 iedarbība galvas smadzenēs. Tādējādi uzskatāms, ka DM-3411 nenosaka brekspiprazola terapeitisko iedarbību.

Eliminācija

Pēc vienreizējas perorālas, ar [¹⁴C] iezīmētas brekspiprazola devas lietošanas aptuveni 24,6 % no ievadītās radioaktivitātes tika konstatēta urīnā, bet 46 % – fēcēs. Mazāk par 1 % neizmainīta brekspiprazola izdalījās urīnā, un aptuveni 14 % no perorāli lietotās devas neizmainītā veidā tika konstatēta fēcēs. Brekspiprazola tabletes šķietamais perorālais klīrenss pēc lietošanas vienu reizi dienā ir 19,8 (± 11,4) ml/h/kg. Pēc atkārtotas brekspiprazola lietošanas vienu reizi dienā brekspiprazola terminālais eliminācijas pusperiods ir 91,4 stundas, bet tā galvenā metabolīta (DM-3411) terminālais eliminācijas pusperiods ir 85,7 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Brekspiprazola farmakokinētika ir proporcionāla devai un neatkarīga no laika pēc vienreizējas devas (no 0,2 mg līdz 8 mg) un atkārtotu devu (no 0,5 mg līdz 4 mg) lietošanas vienu reizi dienā.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Vecums

Pēc vienreizējas brekspiprazola devas (2 mg) lietošanas gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) tā sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) bija līdzīga sistēmiskajai iedarbībai pieaugušajiem (18 gadus līdz 45 gadus veciem; skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Populācijas FK izvērtējumā dzimums tika atzīts par statistiski nozīmīgu lielumu. Brekspiprazola iedarbība (AUC) sievietēm bija par 25 % lielāka nekā vīriešiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rase

Lai arī īpaši farmakokinētikas pētījumi nav veikti, populācijas farmakokinētikas rādītāju novērtējumā nav konstatēti pierādījumi, kas liecinātu par klīniski nozīmīgām brekspiprazola farmakokinētikas atšķirībām starp rasēm.

CYP2D6 genotips

Populācijas farmakokinētikas izvērtējumā konstatēts, ka indivīdiem ar vāju CYP2D6 metabolismu brekspiprazola iedarbība ir par 47 % spēcīgāka nekā indivīdiem ar izteiktu metabolismu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smēķēšana

Pamatojoties uz pētījumiem, kuros *in vitro* apstākļos izmantoti cilvēka aknu enzīmi, brekspiprazols nav CYP1A2 substrāts. Tādējādi smēķēšanai nevajadzētu ietekmēt brekspiprazola farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem (n = 10) ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{cr} < 30$ ml/min) iekšķīgi lietota brekspiprazola (vienreizēja 3 mg deva) AUC salīdzinājumā ar atbilstošām veselām personām bija par 68 % lielāka, bet C_{max} nemainījās. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $CL_{cr} < 60$ ml/min) maksimālā ieteicamā deva ir samazināta līdz 3 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem (n = 22) ar dažādu pakāpju aknu darbības traucējumiem (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) iekšķīgi lietota brekspiprazola (vienreizēja 2 mg deva) AUC salīdzinājumā ar atbilstošām veselām personām palielinājās par 24 % vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā, palielinājās par 60 % vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā un neizmainījās smagu aknu darbības traucējumu gadījumā. Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) maksimālā ieteicamā deva ir samazināta līdz 3 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Vairāku devu FK pētījums (0,5, 1, 2, 3 vai 4 mg dienā) ir veikts ar 24 pediatriem pacientiem

vecumā no 13 līdz 17 gadiem. Populācijas FK analīze norādīja uz brekspiprazola sistēmisku ietekmi ($C_{\max}$ un AUC) pediatriem pacientiem (vecumā no 13 līdz 17 gadiem), kas bija salīdzināma ar ietekmi, kas novērojama pieaugušiem pacientiem, devu diapazonā no 0,5 mg līdz 4 mg.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem konstatētā iedarbība galvenokārt bija saistīta ar pārmērīgu brekspiprazola farmakoloģisko aktivitāti. Žurku un pērtiķu mātītēm un tēviņiem nebija iespējams noteikt drošuma robežas, ņemot vērā $AUC_{0-24\text{ h}}$, ja tika lietota maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva 4 mg dienā.

Kardiovaskulārā toksicitāte

Pēc perorālas lietošanas brekspiprazols pazemināja asinsspiedienu un pagarināja QT intervālu pie samanas esošiem suņu tēviņiem drošuma farmakoloģijas pētījumā, pērtiķu tēviņiem un mātītēm atkārtotu devu toksicitātes pētījumos un suņu tēviņiem un mātītēm juvenīlās toksicitātes pētījumā. Brekspiprazola asinsspiedienu pazeminošā iedarbība ir saistīta ar paredzamo $\alpha 1$ -adrenoreceptoru blokādi perifērajos asinsvados.

Genotoksicitāte, kancerogenitāte

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, *in vitro* un *in vivo* pētījumos netika konstatēta nekāda brekspiprazola genotoksicitāte. 2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā lietojot iekšķīgi devās, kas līdz 4,4 reizēm un 3,1 reizei pārsniedza maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, brekspiprazols nepalielināja audzēju sastopamību žurku tēviņiem un mātītēm un peļu tēviņiem. Peļu mātītēm līdzīgas vai pat mazākas klīniskās iedarbības gadījumos tika konstatēta lielāka piena dziedzeru adenokarcinomas, adenoskvamozas karcinomas un hipofīzes *pars distalis* adenomas sastopamība: šie prolaktīna izraisītie endokrīnie audzēji tika konstatēti arī graužējiem, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus, un to klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Pēc iekšķīgas lietošanas brekspiprazols gadījumos, kad klīniskā iedarbība bija līdzīga vai pat mazāka nekā iedarbība, kas tiek panākta, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, neietekmēja žurku tēviņu fertilitāti, bet pagarināja diestru fāzi un samazināja fertilitāti žurku mātītēm. Būtiski palielināta pirmsimplantācijas letalitāte tika konstatēta, lietojot devas, kas 4,1 reizi pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu. Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumos iekšķīgi lietots brekspiprazols nebija teratogēns žurkām līdz iedarbības līmeņiem (pamatojoties uz datiem par negrūsnām žurkām), kas klīniski tiek panākti, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu. Trušiem skriemeļu malformācijas tika konstatētas 3 augļiem no 2 metieniem pēc mātītēm toksisku perorālu brekspiprazola devu lietošanas, kas apmēram 16,5 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

Prenatālās/postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā iekšķīgi žurku mātītēm lietojot toksiskas brekspiprazola devas, tika konstatēta mazuļu augšanas un fiziskās attīstības aizkavēšanās un vājāka dzīvotspēja.

Pēc iekšķīgas lietošanas grūsnām žurkām brekspiprazola pārnese uz augli un pienu tika konstatēta koncentrācijā, kas principā bija pielīdzināma koncentrācijai mātes asinīs.

Vides riska novērtējums (VRN)

Brekspiprazols ir ļoti noturīgs un ļoti bioakumulējošs vidē, bet nav toksisks videi: bažas var radīt brekspiprazola sastopamība zemes barošanās ķēdēs (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts
Attīrīts ūdens

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E 464)
Talks (E 553b)
Titāna dioksīds (E 171)

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, sarkanais, melnais)

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, sarkanais)

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais)

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, melnais)

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (sarkanais, melnais)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

RXULTI 0,25 mg un 0,5 mg apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes alumīnija/PVH blisteros.

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

10, 28 vai 56 apvalkotās tabletes alumīnija/PVH blisteros.

RXULTI 2 mg, 3 mg un 4 mg apvalkotās tabletes

28 vai 56 apvalkotās tabletes alumīnija/PVH blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles var kaitēt videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/001 (28 apvalkotās tabletes)

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/002 (28 apvalkotās tabletes)

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/003 (10 apvalkotās tabletes)

EU/1/18/1294/004 (28 apvalkotās tabletes)

EU/1/18/1294/008 (56 apvalkotās tabletes)

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/005 (28 apvalkotās tabletes)

EU/1/18/1294/009 (56 apvalkotās tabletes)

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/006 (28 apvalkotās tabletes)

EU/1/18/1294/010 (56 apvalkotās tabletes)

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

EU/1/18/1294/007 (28 apvalkotās tabletes)

EU/1/18/1294/011 (56 apvalkotās tabletes)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 26. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

H. Lundbeck A/S
Otteliavej 9
DK 2500 Valby
Dānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 0,25 mg brexpiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1294/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg brexpiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1294/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg brekspiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg brekspiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg brekspiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg brekspiprazola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

RXULTI 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes
brexpiprazolum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

brexpiprazolum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RXULTI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RXULTI lietošanas
3. Kā lietot RXULTI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RXULTI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RXULTI un kādam nolūkam tās lieto

RXULTI satur aktīvo vielu brexpiprazolu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem.

Tās lieto, lai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 13 gadiem ārstētu šizofrēniju — slimību, kura izpaužas ar tādiem simptomiem kā neesošu lietu dzirdēšana, redzēšana vai jušana, aizdomīgums, nesakarīga runāšana un rīcība, emocionāla vienaldzība. Ar šo slimību slimojošie var izjust arī depresiju, vainas sajūtu, trauksmi vai spriedzi.

RXULTI var palīdzēt mazināt šos simptomus un novērst to atkātošanos, ja Jūs turpināt ārstēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms RXULTI lietošanas

Nelietojiet RXULTI šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret brexpiprazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja:

- Jums parādās šādu simptomu kombinācija: drudzis, svīšana, paātrināta elpošana, muskuļu stīvums un vairāk vai mazāk izteikta miegainība (tās var būt ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma pazīmes);
- Jums parādās domas vai noskaņojums, kas saistīts ar darīšanu sev pāri vai pašnāvības izdarīšanu. Domas par pašnāvību un pašnāvnieciska uzvedība biežāk ir iespējama ārstēšanas sākumā;
- Jūs vai Jūsu ģimene/aprūpētājs pamana, ka Jums parādās nepārvarama vēlme vai vajadzība uzvesties sev neierastā veidā un Jūs nevarat pretoties impulsam, stimulam vai kārdinājumam

veikt noteiktas darbības, kas var kaitēt Jums vai apkārtējiem. Šāda uzvedība tiek saukta par impulsu kontroles traucējumiem, un tā var izpausties kā atkarība no azartspēlēm, pārmērīga ēšana vai naudas tērēšana, nenormāli spēcīga dzimumtieksme vai uzmācīgas seksuālas domas vai sajūtas. Ārstam var būt nepieciešams pielāgot zāļu devu vai pārtraukt zāļu lietošanu;

- Jums ir grūtības norīt;
- Jums šobrīd ir vai kādreiz ir bijis samazināts balto asins šūnu (leikocītu) daudzums un parādās drudzis vai cita infekcijas pazīme. Piemēram, ja Jums kādreiz kādas zāles ir izraisījušas balto asins šūnu daudzuma samazināšanos. Lai mazinātu slimību, ko sauc par leukopēniju, neitropēniju un agranulocitozi, iespējamību, Jūsu ārsts regulāri noteikts balto asins šūnu daudzumu Jūsu asinīs. Regulāra asins analīžu veikšana ir svarīga, jo šīm slimībām var būt letāls iznākums. Konstatējot, ka balto asins šūnu daudzums Jūsu asinīs ir pārāk mazs, ārsts nekavējoties pārtrauks ārstēšanu.

Pirms RXULTI lietošanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums:

- ir vai kādreiz ir bijušas sirds problēmas vai ir bijis insults (it īpaši tad, ja zināt, ka Jums ir citi insulta riska faktori);
- ir demence (atmiņas un citu prāta spēju zudums) — it īpaši tad, ja esat gados vecāks cilvēks;
- ir neregulāra sirdsdarbība vai kādam citam Jūsu ģimenē kādreiz ir bijusi neregulāra sirdsdarbība (tajā skaitā tā sauktā QT intervāla pagarināšanās, kas tiek konstatēta, veicot elektrokardiogrammu). Lūdzu, informējiet ārstu, ja lietojat zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos;
- ir elektrolītu līdzsvara traucējumi (izmainīts sāļu daudzums organismā);
- ir vai kādreiz ir bijis pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens;
- kādreiz ir bijuši asins trombi vai kādam citam Jūsu ģimenē kādreiz ir bijuši asins trombi, jo zāles šizofrēnijas ārstēšanai var izraisīt asins trombu veidošanos;
- ir vai kādreiz ir bijis reibonis, pieceloties stāvus, asinsspiediena pazemināšanās dēļ (tādos gadījumos ir iespējams samaņas zudums);
- ir vai kādreiz ir bijuši kustību traucējumi, ko sauc par ekstrapiramidāliem simptomiem (EPS). Tie var būt saraustītas kustības, spazmas, nemiers vai palēninātas kustības;
- kādreiz ir bijusi vai parādās nemiera sajūta un nespēja mierīgi nosēdēt. Šie simptomi ir iespējami ārstēšanas sākumā. Ja tā notiek, pastāstiet par to ārstam;
- ir cukura diabēts vai cukura diabēta riska faktori (piem., aptaukošanās vai cukura diabēts kādam citam Jūsu ģimenē). Ārstam būs regulāri jāpārbauda cukura daudzums Jūsu asinīs, jo šīs zāles var izraisīt tā paaugstināšanos. Liela cukura daudzuma asinīs pazīmes ir izteiktas slāpes, liels urīna daudzums, palielināta ēstgriba un vājuma sajūta;
- kādreiz ir bijušas epileptiskas lēkmes vai epilepsija;
- kādreiz ir gadījies ieelpot plaušās ēdienu, kuņģa skābi vai siekalas, tādējādi izraisot slimību, ko sauc par aspirācijas pneimoniju;
- ir palielināts hormona prolaktīna līmenis asinīs vai hipofīzes audzējs.

Ķermeņa masas palielināšanās

Šīs zāles var izraisīt būtisku ķermeņa masas palielināšanos, kas var ietekmēt Jūsu veselību. Šī iemesla dēļ ārsts Jums regulāri pārbaudīs ķermeņa masu un asinīs esošo tauku daudzumu.

Ķermeņa temperatūra

RXULTI lietošanas laikā jāizsargājas no pārkaršanas vai organisma atūdeņošanās (dehidratācijas). Neaizraujieties ar pārāk lielu fizisko aktivitāti un dzeriet daudz ūdens.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni līdz 13 gadu vecumam. Drošums un efektivitāte pacientiem nav noteikta.

Citas zāles un RXULTI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

RXULTI var pastiprināt asinsspiedienu pazeminošu zāļu iedarbību. Obligāti pastāstiet ārstam, ja

lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai.

Lietojot RXULTI vienlaicīgi ar dažām citām zālēm, ārstam var būt jāpielāgo Jums lietotā RXULTI vai citu zāļu deva. Ārstam ir īpaši svarīgi pastāstīt par šādām zālēm:

- zālēm sirds ritma regulācijai (piem., hinidīnu);
- antidepresantiem vai augu izcelsmes preparātiem depresijas un trauksmes ārstēšanai (piem., fluoksetīnu, paroksetīnu, asinszāli);
- pretsēnīšu līdzekļiem (piem., itakonazolu);
- ketokonazolu (lieto Kušinga sindroma, kad organisms izstrādā pārāk daudz kortizola, ārstēšanai);
- dažām zālēm, kuras lieto HIV infekcijas ārstēšanai (piem., ritonavīru);
- pretepilepsijas līdzekļiem epilepsijas ārstēšanai (piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu);
- antibakteriāliem līdzekļiem bakteriālu infekciju ārstēšanai (piem., klaritromicīnu);
- dažiem antibakteriāliem līdzekļiem tuberkulozes ārstēšanai (piemēram, rifampicīnu);
- tādām zālēm kā moksifloksacīns (antibiotiskais līdzeklis), kas pagarina QT intervālu (tas ir svarīgs elektrokardiogrammā [EKG] konstatējams sirdsdarbības rādītājs);
- zālēm, kas izmaina sāļu daudzumu organismā (zāles, kas izraisa tā sauktos elektrolītu līdzsvara traucējumus), piemēram, urīndzenošajiem līdzekļiem furosemīdu, bendroflumetiazīdu;
- zālēm, kas izraisa enzīma kreatīnfosfokināzes (KFK) daudzuma palielināšanos, piemēram, zālēm, kas pazīstamas kā statīni, tādām kā simvastatīns, ko lieto holesterīna daudzuma samazināšanai asinīs;
- zālēm, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, piemēram, kodeīnu (klepu nomācošu līdzekli) vai morfiju (lieto stipru sāpju ārstēšanai).

RXULTI kopā ar uzturu un alkoholu

RXULTI drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Jāizvairās no alkohola lietošanas, jo tas var ietekmēt zāļu iedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav ieteicams lietot RXULTI grūtniecības laikā. Ja esat reproduktīvajā vecumā, Jums RXULTI lietošanas laikā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Mazuļiem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības pēdējo trīs mēnešu laikā ir lietojušas šīs zāles, ir iespējami šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai muskuļu vājums, miegainība, nemierīgums, elpošanas traucējumi un barošanās problēmas. Ja Jūsu mazulim ir jebkurš no šiem simptomiem, Jums jākonsultējas ar ārstu.

Ja lietojat RXULTI, konsultējieties ar ārstu par labāko sava mazuļa barošanas veidu. Ārsts izvērtēs ieguvumu no terapijas Jums un ieguvumu no barošanas ar krūti Jūsu mazulim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pastāv iespēja, ka šīs zāles var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu lietošanas pārlicinieties, ka Jums nav reiboņa sajūtas vai miegainības. Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus, kamēr neesat pārlicināts, ka šīm zālēm nav nevēlamas iedarbības.

RXULTI satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot RXULTI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums parasti tiks dotas, palielinot devu šādā veidā:

Pieaugušajiem:

- pirmās 4 dienas Jums būs jālieto viena 1 mg apvalkotā tablete dienā;
- no 5. dienas līdz 7. dienai Jums būs jālieto divas 1 mg apvalkotās tabletes dienā;
- no 8. dienas Jums katru dienu būs jālieto viena Jūsu ārsta izrakstītā stipruma apvalkotā tablete.

Pediatriskiem pacientiem:

- pirmās 4 dienas Jums būs jālieto viena 0,5 mg apvalkotā tablete dienā;
- no 5. dienas līdz 7. dienai Jums būs jālieto viena 1 mg apvalkotā tablete dienā;
- no 8. dienas Jums katru dienu būs jālieto viena Jūsu ārsta izrakstītā stipruma apvalkotā tablete.

Tomēr Jūsu ārsts var izrakstīt mazāku vai lielāku devu (līdz maksimālai devai 4 mg vienu reizi dienā).

Jūs šīs zāles drīkstat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja pirms RXULTI lietošanas uzsākšanas Jūs lietojāt citas zāles šizofrēnijas ārstēšanai, Jūsu ārsts izlems, vai citu zāļu lietošanu pārtraukt pakāpeniski vai uzreiz, un kā pielāgot RXULTI devu. Ārsts Jums pastāstīs arī, kā rīkoties, pārejot no RXULTI uz citām zālēm.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var pielāgot Jums nozīmēto zāļu devu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, Jūsu ārsts var pielāgot Jums nozīmēto zāļu devu.

Ja esat lietojis RXULTI vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis RXULTI vairāk nekā Jums izrakstīto devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Neaizmirstiet paņemt līdzī zāļu iepakojumu, lai būtu skaidrs, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot RXULTI

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja ir gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietošanu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja izlaižat divas vai vairākas devas, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot RXULTI

Ja Jūs pārtrauksiet lietot šīs zāles, zāļu iedarbība beigsies. Pat ja jūtaties labāk, Jūs nedrīkstat mainīt vai pārtraukt ikdienas RXULTI devas lietošanu, ja vien ārsts Jums tā nav teicis, jo slimības simptomi var parādīties no jauna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārstēšanas laikā Jums var rasties šādas nopietnas blakusparādības, kuru ārstēšanai ir nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- domas vai noskaņojums, kas saistīts ar darīšanu sev pāri, pašnāvības izdarīšanu vai mēģinājumu izdarīt pašnāvību (*retāka blakusparādība*, kas iespējama līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- šādu pazīmju kombinācija: drudzis, svīšana, muskuļu stīvums un vairāk vai mazāk izteikta miegainība. Tās var būt tā saucamā ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma pazīmes (nav zināms, cik cilvēkiem šī blakusparādība ir iespējama);
- neregulāra sirdsdarbība, ko var izraisīt patoloģiski nervu impulsi sirdī, novirzes no normas sirds izmeklējumā (EKG) QT intervāla pagarināšanās — nav zināms, cik cilvēkiem šī blakusparādība ir iespējama;

- simptomi, kas saistīti ar asins recekļu veidošanos vēnās, it īpaši kāju vēnās (simptomi var būt šādi: pietūkums, sāpes, kājas apsārtums), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūškurvī un elpošanas grūtības (*retāka blakusparādība*, kas iespējama līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- veicot asins analīzes, ārsts var konstatēt palielinātu prolaktīna daudzumu asinīs.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi,
- svāra palielināšanās,
- akatīzija (nepatīkama iekšēja nemiera sajūta un nepārvarama tieksme nepārtraukti kustēties),
- reibonis,
- drebuļi,
- miegainība,
- caureja,
- slikta dūša,
- sāpes vēdera augšdaļā,
- muguras sāpes,
- sāpes tikai rokās vai kājās, vai gan rokās, gan kājās,
- veicot asins analīzes, ārsts var konstatēt palielinātu kreatīnkināzes (to sauc arī par kreatīnfosfokināzi) daudzumu Jūsu asinīs (tas ir muskuļu darbībai svarīgs enzīms).

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija (piem., mutes, mēles, sejas un rīkles pietūkums, nieze, nātrene),
- parkinsonisms — veselības traucējums ar daudz un dažādiem simptomiem, kas ietver kustību samazināšanos vai lēnas kustības, lēnu domāšanu, saraustītas kustības, saliecot ekstremitātes (zobratu rigiditāte), šļūcošus soļus, trīci, izzudušu vai neizteiktu sejas mīmiku, muskuļu stīvumu, siekalošanos,
- reibonis, pieceloties stāvus, asinsspiediena pazemināšanās dēļ (iespējams samaņas zudums),
- klepus,
- zobu bojājumi (zobu kariess),
- gāzu uzkrāšanās zarnās,
- muskuļu sāpes,
- paaugstināts asinsspiediens,
- veicot asins analīzes, ārsts var konstatēt palielinātu triglicerīdu daudzumu Jūsu asinīs,
- veicot asins analīzes, ārsts var konstatēt paaugstinātus aknu enzīmu rādītājus.

Citas blakusparādības (nav zināms, cik daudz cilvēkiem var parādīties):

- epileptiska lēkme,
 - muskuļu vājums, sāpīgums vai sāpes, it īpaši, ja vienlaicīgi ar šiem simptomiem Jums ir arī slikta pašsajūta, augsta temperatūra vai tumšs urīns. Šos simptomus var izraisīt patoloģiska muskuļu noārdīšanās, kas var būt bīstama dzīvībai un izraisīt nieru darbības traucējumus (šo stāvokli sauc par rabdomiolīzi),
 - atcelšanas simptomi jaundzimušajiem, ja māte šīs zāles ir lietojusi grūtniecības laikā,
 - nespēja pretoties impulsam, tieksmei vai spēcīgai vēlmei veikt darbības, kas varētu kaitēt Jums vai kādam citam, tajā skaitā:
 - spēcīga tieksme uz azartspēlēm, neņemot vērā sekas, ko tās rada personīgajā vai ģimenes dzīvē,
 - izmainīta vai palielināta seksuāla interese un uzvedība, kas Jums vai citiem rada vērā ņemamas bažas, piemēram, paaugstināta dzimumtieksme,
 - nekontrolējama, pārmērīga iepirkšanās,
 - pārēšanās (liela ēdiena daudzuma uzņemšana īsā laika periodā) vai kompulsīva ēšana (neierasti liela ēdiena daudzuma ēšana, vairāk kā nepieciešams izsalkuma remdināšanai).
- Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās šāda uzvedība. Ārsts ar Jums apspriedīs veidus, kā kontrolēt

vai mazināt šos simptomus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RXULTI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un ārējās kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RXULTI apvalkotās tabletes satur

- Aktīvā viela ir brekspiprazols.
Katra apvalkotā tablete satur 0,25 mg brekspiprazola.
Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg brekspiprazola.
Katra apvalkotā tablete satur 1 mg brekspiprazola.
Katra apvalkotā tablete satur 2 mg brekspiprazola.
Katra apvalkotā tablete satur 3 mg brekspiprazola.
Katra apvalkotā tablete satur 4 mg brekspiprazola.

- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu “RXULTI satur laktozi”), kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, mazaizvietotā hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, attīrīts ūdens.

Tabletes apvalks:

hipromeloze (E 464), talka (E 553b), titāna dioksīds (E 171).

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, sarkanais, melnais)

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, sarkanais)

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais)

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (dzeltenais, melnais)

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds (E 172) (sarkanais, melnais)

RXULTI apvalkoto tablešu ārējais izskats un iepakojums

RXULTI 0,25 mg apvalkotās tabletes

Gaiši brūnas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 0.25 vienā pusē.

RXULTI 0,5 mg apvalkotās tabletes

Gaiši oranžas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 0.5 vienā pusē.

RXULTI 1 mg apvalkotās tabletes

Gaiši dzeltenas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 1 vienā pusē.

RXULTI 2 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zaļas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 2 vienā pusē.

RXULTI 3 mg apvalkotās tabletes

Gaiši violetas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 3 vienā pusē.

RXULTI 4 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, ar diametru 6 mm, viegli izliektas un ar slīpi nošķeltu malu, iespiedums BRX un 4 vienā pusē.

RXULTI apvalkotās tabletes tiek piegādātas alumīnija/PVH blisteros, kas satur 10, 28 vai 56 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9
2500 Valby
Dānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Malta

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4600 720

PortugalLundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.

Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L

Tel: +40 37 1530 850

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

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

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.