

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,25 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 44,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 43,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg brekspirasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 42,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepruunid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „0.25“.

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranžid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „0.5“.

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollased, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „1“.

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helerohelised, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „2“.

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelillad, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „3“.

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „4“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

RXULTI on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Esimesel kuni neljandal manustamispäeval on soovitatav brekspirasooli annus 1 mg üks kord ööpäevas.

Ravimi soovituslik sihtannus on vahemikus 2 mg kuni 4 mg üks kord ööpäevas.

Lähtuvalt patsiendi kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib brekspirasooli annust tiitrida 2 mg-ni üks kord ööpäevas päeval 5 kuni 7 ning seejärel 4 mg-ni päeval 8.

Soovituslik maksimaalne annus on 4 mg ööpäevas.

Üleminek teiselt antipsühhootikumilt brekspirasoolile

Üleminekul teiselt antipsühhootikumilt brekspirasoolile tuleb kaaluda järkjärgulist rist-tiitrimist, mis tähendab, et eelmise ravimi järkjärgulise lõpetamise ajal alustatakse ravi brekspirasooliga.

Üleminek brekspirasoolilt teisele antipsühhootikumile

Üleminekul brekspirasoolilt teisele antipsühhootikumile ei ole järkjärguline rist-tiitrimine vajalik.

Ravi uue antipsühhootikumiga tuleb alustada selle madalaima annusega ning samal ajal ravi brekspirasooliga lõpetada. Arvesse tuleb võtta, et brekspirasooli kontsentratsioon plasmas väheneb järk-järgult ning 1 kuni 2 nädala pärast on see täielikult eemaldunud.

Eripopulatsioonid

Eakad

Breksipirasooli ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel skisofreenia patsientidel ei ole veel tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik soovitada minimaalset efektiivset/ohutut annust selle populatsiooni jaoks.

Neerukahjustus

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientide soovituslik maksimumannus on vähendatud 3 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 7) patsientide soovituslik maksimumannus on vähendatud 3 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

CYP2D6 aeglased metaboliseerijad

Patsientidel, kes on teadaolevalt aeglased CYP2D6 metaboliseerijad, on vajalik annuste vähendamine pooleni soovituslikest väärtustest. Patsientidel, kes on teadaolevalt aeglased CYP2D6 metaboliseerijad ning manustavad tugevaid või mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid, on vajalik annuste vähendamine veerandini soovituslikest väärtustest (vt lõik 4.5 ja lõik 5.2).

Annuse kohandamine koostoimete tõttu

Kasutamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite/indutseerijatega või tugevate CYP2D6 inhibiitoritega tuleb breksipirasooli annust kohandada. Kui CYP3A4 inhibiitori/indutseerija või CYP2D6 inhibiitori kasutamine lõpetatakse, võib osutada vajalikuks kasutada uuesti breksipirasooli annust, mida kasutati enne samaaegse ravi alustamist (vt lõik 4.5). Kui RXULTI annuse kohandamisest hoolimata tekivad kõrvaltoimed, peab RXULTI ja CYP2D6 inhibiitori või CYP3A4 inhibiitori samaaegset manustamist uuesti kaaluma.

Tabel 1. RXULTI kohandatud annus patsientidele, kes on CYP2D6 aeglased metaboliseerijad, ja samaaegsetele CYP inhibiitorite kasutajatele

Faktorid	Kohandatud annus
CYP2D6 aeglased metaboliseerijad	
Teadaolevalt CYP2D6 aeglased metaboliseerijad	Manustage pool soovitatud annusest
Teadaolevalt CYP2D6 aeglased metaboliseerijad, kes manustavad tugevaid/mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid	Manustage veerand soovitatud annusest
Patsiendid, kes kasutavad CYP2D6 inhibiitoreid ja/või CYP3A4 inhibiitoreid	
Tugevad CYP2D6 inhibiitorid	Manustage pool soovitatud annusest
Tugevad CYP3A4 inhibiitorid	Manustage pool soovitatud annusest
Tugevad/mõõdukad CYP2D6 inhibiitorid koos tugevate/mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega	Manustage veerand soovitatud annusest

Patsiendid, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 indukseerijaid

Kui breksipirasoolil stabiliseeritud patsiendid kasutavad samaaegselt breksipirasooliga tugevaid CYP3A4 indukseerijaid (nt rifampitsiin), on vaja breksipirasooli ööpäevast annust 1 kuni 2 nädala jooksul järk-järgult tiitrida kuni kahekordse soovitatava ööpäevase annuseni. Kui seejärel on vastavalt kliinilisele ravivastusele vajalikud annuse edasised kohandamised, võib annust suurendada maksimaalselt kuni kolmekordse soovitatava ööpäevase annuseni. Kui breksipirasooli kasutatakse samaaegselt tugevate CYP3A4 indukseerijatega, ei tohi ööpäevane annus ületada 12 mg. Eelistatav on ööpäevase annuse jagamine kaheks annuseks, sest üks kord ööpäevane annustamine tekitab suuri kõikumisi maksimaalsete ja minimaalsete kontsentratsioonide vahel (vt lõik 4.5).

CYP3A4 indukseerijad toimivad ajast sõltuval viisil ja manustamise algusest võib maksimaalse efekti saavutamiseni kuluda vähemalt kaks nädalat. Ning vastupidi, kui manustamine lõpetada, võib CYP3A4 indukseerijate toime alanemine võtta vähemalt 2 nädalat.

Lapsed

Brekspirasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhoosivastaste ravimite manustamisel võib patsiendi kliiniline seisund paraneda alles mitmepäevase kuni mitmenädalase raviga. Patsienti tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

Suitsiidimõtted ja -käitumine

Suitsidaalse käitumise esinemine võib kaasneda psühhootiliste haiguste ja meeleoluhäiretega ning mõnedel juhtudel on teatatud sellest kohe pärast ravi alustamist või antipsühhootilise ravi, sealhulgas brekspirasooliga, vahetamisel (vt lõik 4.8). Antipsühhootilise ravi korral on vajalik kõrge riskiga patsientide pidev jälgimine.

Kardiovaskulaarsed häired

Patsiendid, kelle anamneesis on müokardiinfarkt / südame isheemiatõbi või kliiniliselt oluline kardiovaskulaarne haigus, jäeti kliinilistest uuringutest välja ning brekspirasooli toimet pole sellistel juhtudel uuritud.

Brekspirasooli peavad manustama ettevaatusega teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega patsiendid (anamneesis müokardiinfarkt või südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus või erutusjuhte häired); tserebrovaskulaarse haigusega patsiendid; patsiendid, kellel on eelsoodumus hüpertensiooni tekkeks (dehüdratsioon, hüповoleemia ja antihüpertensiivsete ravimite manustamine) või hüpertensiooniga (sealhulgas aktseleereerunud või maliigne) patsiendid.

QT pikenedamine

Antipsühhootikumide manustamisel patsientidel võib areneda QT-intervalli pikenedamine. Kliiniliste uuringute käigus on brekspirasooli kasutamisega seoses teatatud vaid mõnest üksikust mitte-tõsisest QT-intervalli pikenedamisest. Brekspirasooli tuleb kasutada ettevaatlikkusega patsientidel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, perekonna-anamneesis esineb QT-intervalli pikenedamist, esineb elektrolüütide tasakaalu häireid, või patsientidel, kes kasutavad teisi eeldatavalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Venoosne trombemboolia

Antipsühhootikumide ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Antipsühhootikumide saavatel patsientidel ilmnevad sageli omandatud riskifaktorid VTE tekkeks, mistõttu tuleb enne ravi brekspirasooliga ja ravi ajal tuvastada kõik võimalikud VTE riskifaktorid ning võtta ennetavad meetmed.

Ortostaatiline hüpotensioon ja süngoop

Ortostaatilise hüpotensiooniga seotud kõrvalnähtud võivad hõlmata uimasust, peapööritust ja trahhükardiat. Üldiselt on nende kõrvalnähtude tekkimise tõenäosus suurim antipsühhootilise ravi alguses või annuse tõstmise ajal. Patsiendid, kellel on kõrgem risk kõrvalnähtude tekkeks (nt eakad) või kõrgem hüpotensioonist põhjustatud komplikatsioonide tekkerisk, on dehüdratatsiooni või hüповoleemiaga patsiendid, need, kes kasutavad antihüpertensiivseid ravimeid, kelle anamneesis esineb südameveresoonekonna haiguseid (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi või erutusjuhte häired) või tserebrovaskulaarseid haiguseid, nagu ka patsiendid, keda

pole varem antipsühhootikumidega ravitud. Selliste patsientide puhul tuleb kaaluda madalamat algannust ja aeglasemat tiitrimist ning tuleb jälgida ortostaatilisi elutähtsaid näitajaid (vt lõik 4.2).

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS) on potentsiaalselt eluohtlik sümptomite kompleks, mille esinemisest on teatatud antipsühhootiliste ravimite, sealhulgas brekspirasooli (vt lõik 4.8), kasutamise korral. MNS-i kliinilisteks ilminguteks on kõrge palavik, lihasjäikus, teadvushäired ja autonoomse regulatsiooni ebastabiilsus (ebakorrapärane pulss või vererõhu kõikumine, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Lisaks võib esineda kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Brekspirasooli manustamine tuleb koheselt lõpetada, kui patsiendil ilmnevad võimalikud MNS-i tunnused või sümptomid või täiendavate MNS-i kliiniliste tunnusteta ebaselge etioloogiaga kõrge palavik.

Muud ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)

Ekstrapüramidaalsümptomid (sealhulgas äge düstoonia) on antipsühhootikumide klassi teadaolevad toimed. Brekspirasooli tuleb kasutada ettevaatlikult, kui patsiendil on varem esinenud EPS-e.

Tardiivne düskineesia

Antipsühhootikumide kasutamisel võib areneda potentsiaalselt pöördumatu taatele allumatute düskineetiliste liigutuste sündroom. Kuigi tardiivdüskineesia tekkimise tõenäosus on kõrgeim eakate, eriti eakate naiste hulgas, ei ole antipsühhootilist ravi alustades eelnevate andmete põhjal võimalik välja selgitada, millistel patsientidel sündroom välja areneb. Kui brekspirasooli tarvitaval patsiendil ilmnevad tardiivdüskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Tardiivdüskineesia sümptomid võivad ajutiselt süveneda või võivad tekkida alles pärast ravi lõpetamist.

Tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete risk

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati teatud antipsühhootikumide kasutamisel eakatel dementsedel patsientidel platseeborühmaga võrreldes suuremat tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedust (tserebrovaskulaarsed juhtumid ja transitoorsed isheemilised atakid), sealhulgas surmajuhtumeid.

Dementsusega seotud psühhosisiga eakad patsiendid

Brekspirasooli toimet pole eakatel dementsedel patsientidel uuritud, seega ei soovitata seda eakate dementsete patsientide raviks kõrgema suremusrisi tõttu.

Hüperglükeemia ja diabeet

Patsientidel, kes tarvitavad mõnda ebatüüpilist antipsühhootikumi, on esinenud hüperglükeemiat (mõnel juhul äärmuslikku ja seostatud ketoatsidoosi, hüperosmolaarse kooma või surmaga). Rasvumine ja suhkurtõbi perekonna anamneesis on riskifaktorid, mis on raskete komplikatsioonide tekke eelsoodumuseks.

Patsiente, kes saavad raviks antipsühhootikume, sh brekspirasooli, tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite ja nähtude (näiteks polüüria, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) suhtes. Tühja kõhuga glükoosisisaldust plasmas tuleb määrata enne või vahetult pärast antipsühhootilise ravi alustamist. Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarselt monitoorida glükoosisisaldust plasmas glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu suurenemine ja düslipideemia

Antipsühhootiliste ravimite (sh brekspirasool) kasutamisel on täheldatud muutuseid ainevahetuses, kaasa arvatud kehakaalu suurenemine ja düslipideemia. Kehakaalu suurenemise esinemissageduse suurenemist on täheldatud pikemaajalise ravi korral brekspirasooliga (vt lõik 4.8). Ravi alguses tuleks teha vere lipiidide sisalduse analüüs. Algtasemel ja ravi ajal on soovitatav jälgida kliiniliselt kehakaalu ja vereravade sisaldust.

Krambihood

Patsientidel puhul, kellel on esinenud krambihooge või kellel on diagnoositud teisi potentsiaalselt krambiläve alandavaid terviseseisundeid, tuleb olla sarnaselt teiste antipsühhootikumidega

brekspirasooli kasutamisel ettevaatlik. Ravi ajal brekspirasooliga on teatatud krambihoogudest (vt lõik 4.8).

Kehatemperatuuri reguleerimine

Antipsühhootikume on seostatud probleemidega kehatüve temperatuuri alandamisel. Sellele tuleb tähelepanu pöörata, kui brekspirasooli määratakse patsientidele, kellel võib mingil põhjusel kehatemperatuur tõusta, nt tugev kehaline koormus, kokkupuude kõrge temperatuuriga, antikolinergiliste ravimite samaaegne manustamine või dehüdratatsioon.

Düsfaagia

Antipsühhootikume on seostatud söögitoru motoorikahäirete ja aspiratsiooniga. Brekspirasooli tuleb kasutada ettevaatusega aspiratsioonipneumoonia riskiga patsientidel.

Impulsikontrolli häired

Brekspirasooliga ravitavatel patsientidel on teatatud impulsikontrolli häiretest, sealhulgas hasartmängusõltuvusest. Ravi ajal brekspirasooliga võivad patsiendid tunda suurenenud tunde, eriti hasartmängude osas, ja suutmatust neid tunde kontrollida. Muud teatatud tungid on muu hulgas kompulsiiivne seksuaalkäitumine, kompulsiiivne ostlemine, ülesöömishood ning muu impulsiiivne ja kompulsiiivne käitumine. Patsiendid, kellel on varasemalt esinenud impulsikontrollihäireid, võivad olla riskigrupis ja neid tuleb hoolikalt jälgida. Kuna patsiendid ei pruugi sellist käitumist ebaharilikuks pidada, on oluline, et ravimi väljakirjutajad küsiks ravi ajal brekspirasooliga patsientidelt või nende hooldajatelt konkreetselt uute või suurenenud impulsskontrolli häirete või muu kompulsiiivse käitumise kujunemise kohta. Oluline on märkida, et impulsikontrolli häirete sümptomid võivad olla seotud kaasneva häirega, kuid mõnel juhul teatati tungide lakkamisest, kui annust vähendati või ravimpreparaadi kasutamine katkestati. Kui kompulsiiivne käitumine jääb märkamata, võib see tekitada kahju nii patsiendile kui ka teistele. Kui patsiendil tekivad brekspirasooli võtmise ajal sellised tungid, kaaluge annuse vähendamist või ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.8).

Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos

Antipsühhootikumide kasutamisel on teatatud leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi (kaasa arvatud surmajuhtumid) esinemisest. Potentsiaalsed riskifaktorid leukopeenia/neutropeenia puhul on varem esinenud madal valgete vereliblede arv või varasem ravimist tingitud leukopeenia/neutropeenia. Patsientidel, kellel on varem esinenud madal valgete vereliblede arv või varasem ravimist tingitud leukopeenia/neutropeenia, tuleb esimese paari ravikuu jooksul teha regulaarselt täisvere analüüs ja ravi brekspirasooliga tuleb lõpetada, kui tuvastatakse esimene märk valgete vereliblede arvu langemisest ning puuduvad muud põhjuslikud tegurid. Neutropeeniaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku või muude infektsiooni sümptomite või nähtude osas ja selliste sümptomite esinemise korral tuleb viivitamata alustada ravi. Raske neutropeeniaga (neutrofiilide absoluutarv $< 1000/\text{mm}^3$) patsientidel tuleb ravi brekspirasooliga lõpetada ja valgete vereliblede arvu jälgida kuni paranemiseni.

Prolaktiin

Brekspirasool võib tõsta prolaktiini taset. Brekspirasooliga seotud prolaktiini sisalduse suurenemine ravi ajal on üldiselt mõõdukas ja võib kahaneda. Harva võib see püsida kõrgem kogu manustamisperioodi jooksul (vt lõik 4.8).

Laktoos

RXULTI õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Brekspirasooli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel.

Teiste ravimite potentsiaalsed toimed brekspirasoolile

CYP3A4 inhibiitorid

2 mg brekspirasooli ühe annuse suukaudne manustamine samaaegselt ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul), mis on tugev CYP3A4 inhibiitor, põhjustas brekspirasooli AUC suurenemist 97 % võrra, muutmata C_{max} -i. Koosmõjude uuringute andmetest lähtudes on soovitatav alandada brekspirasooli annust poole võrra samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir ja klaritromütsiin).

CYP3A4 indutseerijad

4 mg brekspirasooli ühe annuse suukaudne manustamine samaaegselt rifampitsiiniga (600 mg kaks korda ööpäevas 12 päeva jooksul), mis on tugev CYP3A4 indutseerija, põhjustas brekspirasooli AUC vähenemist ligikaudu 73 % võrra ja C_{max} -i vähenemist ligikaudu 31 % võrra. Brekspirasooli samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, liht-naistepuna) on brekspirasooli ööpäevane nõutav annus ligikaudu kolmekordne soovitatavast ööpäevasest annusest. Brekspirasooli manustamine üks kord ööpäevas samaaegselt CYP3A4 indutseerijatega tekitab suuri maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni kõikumisi (vt lõik 4.2).

CYP2D6 inhibiitorid

2 mg brekspirasooli ühe annuse suukaudne manustamine koos kinidiiniga (324 mg ööpäevas 7 päeva jooksul), mis on tugev CYP2D6 inhibiitor, põhjustas brekspirasooli AUC suurenemist 94 %, muutmata C_{max} -i. Koosmõjude uuringute andmetest lähtudes on soovitatav alandada brekspirasooli annust poole võrra samaaegsel manustamisel tugevate CYP2D6 inhibiitoritega (nt kinidiin, paroksetiin ja fluoksetiin).

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on CYP2D6 kiirete metaboliseerijate, kes kasutavad CYP3A4 ja CYP2D6 inhibiitoreid, või CYP2D6 aeglase metaboliseerijate, kes kasutavad CYP3A4 tugevaid inhibiitoreid, brekspirasooli oodatav plasmakontsentratsioon 4-kordne kuni 5-kordne ja soovitatav on rakendada veerand annusest (vt lõik 4.2).

Brekspirasooli potentsiaalsed toimed teistele ravimitele

In vitro uuringute põhjal ei põhjusta brekspirasool kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet ravimitega, mida metaboliseerivad tsütokroom P450 ensüümid. Brekspirasool ei mõjuta rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) transporterit ja P-glükoproteiini (P-gp) transporterit substraadiks olevate ravimite imendumist.

Brekspirasooli tuleb manustada ettevaatlikult, kui samaaegselt kasutatakse ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (nt moksifloksatsiin) või elektrolüütide tasakaalu häireid (nt diureetikumid, nagu furoseimid, bendroflumetasiid).

Kui brekspirasooli manustatakse samaaegselt ravimitega, mis suurendavad kreatiinfosfokinaasi sisaldust, nt statiinid nagu simvastatiin, tuleb arvestada kumuleeruva efektiga brekspirasooli kreatiinfosfokinaasi tõstva efekti tõttu.

Farmakodünaamilised koostoimed

Brekspirasooli farmakodünaamiliste koostoimete kohta teave puudub. Teiste ravimite samaaegsel määramisel tuleb olla ettevaatlik. Arvestades brekspirasooli mõju kesknärvisüsteemile, tuleb olla ettevaatlik brekspirasooli võtmisel koos alkoholi või muude kesknärvisüsteemi mõjutavate ravimitega, millel on kattuvad kõrvalmõjud, nt opiaadid, nagu kodeiin või morfiin (vt lõik 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brekspirasooli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on

näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Brekspiprasooli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Vastsündinutel, kes puutuvad raseduse kolmandal trimestril kokku antipsühhootikumidega (sealhulgas brekspiprasooliga), esineb sündimise järgselt risk erineva raskuse ja kestusega kõrvaltoimete tekkeks, sealhulgas ekstrapüramidaalsed sümptomid ja/või ärajätunähud. Teatatud on agiteerituse, hüpertoonia, hüpotoonia, treemori, unisuse, respiratoorse distressi või toitmishäirete juhtudest. Seetõttu tuleb vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas brekspiprasool või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Saadaolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed on näidanud brekspiprasooli/metaboliitide eritumist rottide piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või brekspiprasooliga ravi jätkamine / ravist loobumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Brekspiprasooli toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomuuringud on näidanud emasloomadel vähenenud fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brekspiprasool mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet potentsiaalsete närvisüsteemi häirete tõttu, nt sedatsioon ja peeringlus, mis on sagedased kõrvaltoimed (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks olid akatiisia (5,6 %) ja kehakaalu suurenemine (3,9 %).

Kõrvaltoimete loetelu

Brekspiprasooli raviga seonduvate kõrvaltoimete esinemissagedused on ära toodud alljärgnevas tabelis. Tabelis on välja toodud kõrvaltoimed, millest teatati II ja III faasi lühiajalistes relevantsete raviannustega (2 mg kuni 4 mg) platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes.

Kõik ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Lööve	Angioödeem Urtikaaria Näo turse	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu suurenemine		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Psühhiaatrilised häired			Suitsiidikitse Suitsidaalsed mõtted	Hasartmängusõltuvus Impulsiivne käitumine Ülesöömishood Kompulsiivne ostlemine Kompulsiivne seksuaalkäitumine
Närvisüsteemi häired		Akatiisia Pearinglus Treemor Sedatsioon	Parkinsonism	Krambihood Maligne neuroleptiline sündroom (MNS)
Südame häired				QT pikenemine EKG-I
Vaskulaarsed häired			Venoosne tromboemboolia (sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveenitromboos) Ortostaatiline hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Köha	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus Iiveldus Valu kõhu ülaosas	Hambakaaries Flatulents	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Valu jäsemetes	Müalgia	Rabdomüolüüs
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				Ravimi ärajätusündroom vastasündinutel (vt lõik 4.6)
Uuringud	Prolaktiini sisalduse suurenemine veres ¹	Kreatiniinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres	Vererõhu tõus Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	

¹ Vere prolaktiini sisalduse suurenemise kategoriseerimisel kasutati potentsiaalselt kliiniliselt olulist kriteeriumit > 1 × normi ülempiir (ULN).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)

EPS-iga seotud kõige sagedamini esinev kõrvaltoime oli akatiisia: 2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas brekspirasooli grupis teatati sellest 5,6 %-l patsientidest võrreldes 4,5 %-ga platseeborühmas. Järgmine oli treemor, millest teatas 2,7 % patsientidest võrreldes 1,2 %-ga platseeborühmas. Teised EPS-iga seotud kõrvaltoimed, millest lühiajaliste kontrollitud uuringute käigus teatati, olid düskineesia (0,4 %), ekstrapüramidaalne häire (1,8 %) ja parkinsonism (0,4 %).

Akatiisia

Fikseeritud annustega uuringutes täheldati akatiisia puhul annusega seotud mõju brekspirasooliga ravitud patsientidel, mille korral akatiisia esinemissagedus suurenes suuremate annuste korral. 1 mg ööpäevas, 2 mg ööpäevas ja 4 mg ööpäevas fikseeritud annustega brekspirasooli uuringus teatati akatiisia esinemisest vastavalt 3,0 %, 4,6 % ja 6,5 % ning platseebo grupis 5,2 %. Akatiisia esinemine lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes (5,4 %) oli sarnane pikaajaliste avatud uuringute näitajaga (5,7 %).

Suitsidaalne käitumine

Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute jooksul teatati suitsidaalse käitumisega seotud ravist tingitud kõrvalnähtudest 8 korral (0,5 %, 2 tõsist juhtu, 1 juhul peatati ravimi manustamine) brekspirasooliga ravitud grupis ja 3 korral (0,4 %, mitte ühtegi tõsist juhtu) platseebogrupis. Pikaajaliste avatud uuringute jooksul teatati suitsidaalse käitumisega seotud ravist tingitud kõrvalnähtudest 23 uuritava (1,6 %). Skisofreenia raviks brekspirasooli kliinilise arendusprogrammi käigus toimus üks enesetapp, mis uurija hinnangul ei olnud raviga seotud. Turuletulekujärgselt on teatatud enesetappukatsetest ja enesetappudest.

QT pikenemine

Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus teatati 2 mg kuni 4 mg brekspirasooli kasutanud grupis 3 QT pikenemisega seotud ravist tingitud kõrvalnähtudest (0,3 %), võrreldes 3 ravist tingitud kõrvalnähtuga platseebogrupis (0,5 %). Ravist tingitud kõrvalnähtude esinemissagedus pikaajalises uuringus oli sarnane lühiajaliste uuringute andmetele. Skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel hinnati brekspirasooli terapeutilise (4 mg) ja supratherapeutilise (12 mg) annuse mõju QT-intervallile randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja ravimkontrolliga (moksifloksatsiin) paralleelgrupiga uuringus. Selle uuringu alarühmade analüüsi tulemused näitasid, et QT_c pikenemine on naistel meestega võrreldes suurem (vt lõik 5.1).

Kehakaalu suurenemine

Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus tekkis 9,1 %-l 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspirasooli-grupi patsientidel kliiniliselt oluline kehakaalu suurenemine (suurenemine ≥ 7 % kehakaalu algväärtusest) võrreldes 3,8 %-ga platseebogrupis. Pikaajalise avatud kliinilise uuringu käigus tekkis brekspirasooli-grupi patsientidel kliiniliselt oluline kehakaalu suurenemine (suurenemine ≥ 7 % kehakaalu algväärtusest) mis tahes visiidil 20,7 %-l uuritavatest ja 0,4 % uuritavatest lõpetasid ravimi kasutamise kehakaalu suurenemise tõttu. Uuritavatel, kellel esines ≥ 7 % kehakaalu suurenemine algväärtusest, suurenes kaal ajapikku, mille korral keskmine kehakaalu suurenemine 52. nädalal oli kuni 10,2 kg. Pikaajalises avatud uuringus oli brekspirasooliga ravitud grupis 52. nädalal keskmine kehakaalu suurenemine 2,1 kg.

Prolaktiin

Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes esines vere prolaktiini sisalduse suurenemine 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspirasooliga ravitud grupis 0,9 %-l uuritavatest ja 0,5 %-l platseebogrupis. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes täheldati naistel sagedamini vere prolaktiini taseme tõusu võrreldes meestega (vastavalt 1,5 % ja 0,60 %). Veelgi enam, 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspirasooliga ravitud grupis oli vere prolaktiini taseme tõusu $> 1 \times$ ULN sagedus naistel 13,7 % võrreldes 6,4 %-ga platseebo korral ning meestel 11,1 % võrreldes 10,3 %-ga platseebo korral.

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

Potentsiaalselt eluohtlikku sümptomite kompleksi, millele viidatakse kui maliigsele neuroleptilisele

sündroomile (MNS), on seostatud brekspiprasooli tarvitamisega (vt lõik 4.4).

Iiveldus

Lühiajalistes kontrollitud uuringutes oli iivelduse esinemissagedus 2 mg kuni 4 mg brekspiprasooli grupis 2,3 % võrreldes 2,0 %-ga platseebogrupis. Oksendamise puhul olid vastavad esinemissagedused 1,0 % brekspiprasooliga ravitud grupis ja 1,2 % platseebogrupis.

Arvestades sugu, täheldati naistel suuremat iivelduse (4,8 % *versus* 2,8 %) ja oksendamise (4,6 % *versus* 1,4 %) esinemissagedust võrreldes meestega brekspiprasooliga ravitud uuritavatel lühiajalistes uuringutes. Platseebot saanud uuritavatel oli iivelduse esinemissagedus 2,8 % meestel *versus* 3,2 % naistel, samas kui oksendamise esinemissagedus oli 3,0 % meestel *versus* 2,6 % naistel (vt lõik 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib kasu olla kohe tehtud maoloputusest ja emetikumi kasutamisest. Tuleb teha EKG ja kui tuvastatakse QT-intervalli pikenedamine, tuleb rakendada kardiomonitoringut.

Muudel juhtudel tuleb üleannustamise ravis rakendada toetavaid meetmeid, sealhulgas tagada avatud hingamisteed, hapnikuga varustatus ja ventilatsioon ning sümptomaatiline ravi. Pidev meditsiiniline jälgimine on vajalik patsiendi täieliku taastumiseni.

Suukaudne aktiivsüsi ja sorbitool (50 g/240 ml), mida manustati 1 tund pärast 2 mg suukaudse brekspiprasooli annuse neelamist, vähendasid brekspiprasooli C_{max} -i ja AUC taset vastavalt ligikaudu 5 % kuni 23 % ja 31 % kuni 39 %. Siiski, andmed aktiivsöe terapeutilise potentsiaali kohta brekspiprasooli üleannustamise puhul on ebapiisavad.

Kuigi andmed hemodialüüsi mõju kohta brekspiprasooli üleannustamise puhul puuduvad, võib väita, et kuna brekspiprasool seondub tugevalt plasmavalkudega, on hemodialüüsi kasu ebatõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX16.

Toimemehhanism

Brekspiprasool on ebatüüpiline antipsühhootiline aine. Brekspiprasooli toimemehhanismi vahendab moduleeriv aktiivsus serotoniini ja dopamiini süsteemides, mis seob serotonergiliste 5-HT_{1A} ja dopaminergiliste D₂ retseptorite osalise agonistliku aktiivsuse serotonergilise 5-HT_{2A} retseptorite antagonistliku aktiivsusega. Brekspiprasooli afiinsus on kõrge kõigi nimetatud retseptorite puhul (K_i: 0,1 nM kuni 0,5 nM). Brekspiprasool näitab antagonistlikku toimet $\alpha_{1B/2C}$ -noradrenergiliste retseptorite suhtes afiinsusega samas subnanomolaarses K_i ulatuses (K_i: 0,2 nM kuni 0,6 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Geneetiliste variatsioonide mõju brekspiprasooli farmakokineetilistele omadustele ei ole uuritud.

Mõju QT-le

Skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel hinnati brekspirasooli toimet QT-intervallile. Pärast terapeutiliste ja supraterapeutiliste annuste (4 mg ööpäevas, n = 62 või 12 mg ööpäevas, n = 53) manustamist ei tuvastatud QT_c-intervalli kliiniliselt olulisi piknemisi. QT_c-intervalli piknemise ja brekspirasooli kontsentratsioonide vahel ei leitud seost.

QT_c piknemise põhjaliku uuringu alarühmade analüüsi tulemused näitasid, et QT_c piknemine on naistel meestega võrreldes ulatuslikum. 4 mg ööpäevas brekspirasooliga ravitud grupis oli maksimaalne platseeboga korrigeeritud keskmine hälve QT_{ct}-intervalli algnäidust 5,2 ms (90 % CI: 1,5; 8,9) meeste puhul (n = 48) ja 15,0 ms (90 % CI: 7,7; 22,3) naiste puhul (n = 14) 6 tundi pärast manustamist. 12 mg ööpäevas brekspirasooliga ravitud grupis oli maksimaalne platseeboga korrigeeritud keskmine hälve QT_{ct}-intervalli algnäidust 2,9 ms (90 % CI: -1,2; 6,9) meeste puhul (n = 40) 12 tundi pärast manustamist ja 10,4 ms (90 % CI: 2,7; 18,2) naiste puhul (n = 13) 24 tundi pärast manustamist. Kuna uuring hõlmas vähem naissoost uuritavaid kui mehi, ei ole uuringu tulemuste põhjal lõplikke järeldusi võimalik teha.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud skisofreeniapatsientidel hinnati brekspirasooli ohutust ja efektiivsust kahes rahvusvahelises ja ühes regionaalses (Jaapan) 6-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga fikseeritud annustega kliinilises uuringus (uuringud 1 kuni 3), ühes rahvusvahelises 6-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga aktiivse võrdlusravimiga (kvetiapiin) paindlike annustega kliinilises uuringus (uuring 4) ja ühes rahvusvahelises platseebokontrolliga 52-nädalases säilitusuuringus (uuring 5). Uuringutes osales 2690 patsienti vanusevahemikus 18 aastat kuni 65 aastat.

Brekspirasooli tiitriti uuringutes 1, 2 ja 3, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2: 1 mg esimesel neljal päeval, 2 mg päevadel 5 kuni 7. Mõnes uuringurühmas tõsteti annust 8-ndal päeval 4 mg-le.

Lühiajalised uuringud

Kolmes lühiajalises fikseeritud annustega uuringus (uuring 1, 2 ja 3) randomiseeriti patsiendid saama brekspirasooli 2 mg üks kord ööpäevas või 4 mg üks kord ööpäevas või platseebot.

Uuring 4 hindas brekspirasooli efektiivsust, ohutust ja talutavust annusevahemikus 2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas. Testi tundlikkuse hindamiseks kasutati toimeainet aeglustatult vabastavat (XR) kvetiapiini vahemikus 400 mg kuni 800 mg. Lühiajalistes uuringutes oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks positiivsete ja negatiivsete sündroomide skaala (PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*) üldskooride keskmine muutus 6. nädalal ravieelse tasemega võrreldes. PANSS on mitmepunktiline skaala, mis koosneb viiest tegurist positiivsete sümptomite, negatiivsete sümptomite, hajevil mõtete, kontrollimatu vaenulikkuse/erutuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks.

Teisene efektiivsuse näitaja uuringutes 1, 2 ja 4 oli skisofreenia CGI-S skaala (*Clinical Global Impression of Severity Scale*), mis on 7-punktiline kliiniline hinnang haiguse raskusele. CGI-S skaalat kasutati teisese efektiivsuse näitajana ka uuringutes 3 ja 5.

Brekspirasooli mõju hinnati ka eelnevalt paika pandud teiseste tulemusnäitajate lõikes: skisofreenia sümptomite spetsiifilised aspektid (PANSS-i positiivsete sümptomite alaskaala, PANSS-i negatiivsete sümptomite alaskaala, PANSS PEC-i (PANSS *Excited Component*) skoor, PANSS-i Marder'i faktorid: positiivne, negatiivne, hajevil mõtlemine, kontrollimatu vaenulikkus/erutus ja ärevus/depressioon) ja ravivastuse analüüs (määratletud kui PANSS-i üldskoori 30 % vähenemine ravieelse tasemega võrreldes või CGI-I skoor 1 [väga oluline paranemine] või 2 [oluline paranemine]).

Uuring 1 demonstreeris nii 2 mg ööpäevas kui 4 mg ööpäevas kasutatud brekspirasooli efektiivsust ning uuringus 2 korrati ainult 4 mg ööpäevas kasutatud brekspirasooli efektiivsust ja uuringus 3 ainult 2 mg ööpäevas kasutatud brekspirasooli efektiivsust.

Paindlike annustega kliinilises uuringus 4 täheldati 6. nädalal brekspirasooliga ravitud grupil

platseeboga võrreldes numbriliselt suuremat PANSS-i koguskoori paranemist, kuid see erinevus ei olnud esmases efektiivsusanalüüsis statistiliselt oluline ($p = 0,0560$; vt tabel 2). Samas uuringus eristus platseebost aktiivne võrdlusravim kvetiapiin XR, mis oli lisatud ainult analüüsi tundlikkuse suurendamiseks.

Tabel 2. 6-nädalaste skisofreeniauurigute esmased efektiivsuse tulemused

Uuring	Ravigrupp	n	Esmane efektiivsuse näitaja: PANSS			
			Ravieelne keskmine (SD)	LS keskmine hälve ravieelsest (SE)	LS keskmine muutus ^{a, b} (95 % CI)	p-väärtus
1	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Platseebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Platseebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Platseebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Platseebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD Standardhälve

SE Standardviga

LS keskmine Vähimruutude keskmine

CI Usaldusvahemik

* Ravi on platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem.

a Vähimruutude keskmise erinevus ravieelsest (brekspiprasool miinus platseebo) 6. nädalal

b LS keskmise, 95 % CI ja p-väärtused individuaalsete uuringute puhul saadi kordusmõõtmistega segamudeli (MMRM, *Mixed effect Model Repeat Measurement*) analüüsides järgmiselt: uuringukeskuse, ravi, visiidi, ravi-visitidi interaktsiooni fikseeritud mõjud, kus algväärtus ja algväärtus-visitidi interaktsioon olid ühismuutujad. Kasutati struktureerimata muutuja-ühismuutuja maatriksi struktuuri.

Peamine statistiline analüüs tehti juhusliku puudumise (MAR, *Missing At Random*) arvestusega MMRM mudelit kasutades. Platseebol põhineva mitme arvestusega (*placebo based multiple imputation*, PMI) tundlikkuse analüüsi tulemused vastasid esmasele analüüsile.

Uuringu teised (olulised) ja täiendavad tulemusnäitajad kinnitasid esmast tulemusnäitajat.

Uuringus 1 tuli välja statistiliselt oluline CGI-S skoori (oluline teisene efektiivsuse näitaja) paranemine 6. nädalal 2 mg ööpäevas ja 4 mg ööpäevas brekspiprasooli-rühmas võrreldes platseeborühmaga. Uuringute hierarhiast tulenevalt toetab CGI-S skoori paranemine 2 mg ööpäevas ja 4 mg ööpäevas brekspiprasooli-rühmades ainult uuringute 2, 3 ja 4 tulemusi (vt tabel 3).

Tabel 3. 6-nädalase skisofreeniauringu olulised teisesed efektiivsuse tulemused

Uurin g	Ravigrupp	n	Olulised teisesed efektiivsuse näitajad: CGI-S			
			Ravieelne keskmine (SD)	LS keskmine hälve ravieelsest (SE)	LS keskmine muutus ^a (95 % CI)	p-väärtus
1	Breksipirasool (2 mg ööpäevas)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Breksipirasool (4 mg ööpäevas)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Platseebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Breksipirasool (2 mg ööpäevas)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Breksipirasool (4 mg ööpäevas)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Platseebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Breksipirasool (2 mg ööpäevas)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Breksipirasool (4 mg ööpäevas)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Platseebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Breksipirasool* (2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Platseebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD Standardhälve

SE Standardviga

LS keskmine Vähimruutude keskmine

CI Usaldusvahemik

* Ravi on platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem.

a Vähimruutude keskmise erinevus ravieelsest (breksipirasool miinus platseebo) 6. nädalal

b Keskmine annus 3,5 mg ööpäevas

Ravivastuse püsivuse hindamine

Pikaajalises breksipirasooli ravitoime püsivuse hindamise uuringus (uuring 5) hinnati ajaliselt skisofreenia taastekke edasilükkumist. Patsientidel, kes allusid ravile breksipirasooliga 1 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas, stabiliseeriti seisund 12 nädala kuni 36 nädala jooksul, misjärel nad randomiseeriti topeltpimedal viisil jätkama ravi kas breksipirasooli stabiliseeriva annusega (n = 96) või platseeboga (n = 104) 52 nädala jooksul või kuni skisofreenia sümptomite taastekkimiseni.

Andmete esmasel analüüsil kulus breksipirasooli saanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes relapsi tekkeks oluliselt pikem aeg ($p < 0,0001$). 52. ravinädalal vähendas ravi breksipirasooliga (13,5 %) relapsi riski platseeboga (38,5 %) võrreldes 71 % võrra. Breksipirasool parandas stabiliseerimise perioodil patsientide kliinilisi sümptomeid (PANSS, CGI-S ja CGI-I hinnangud [kovariatsioonianalüüs – ANCOVA, viimane edasikantud väärtus – LOCF]) ja funktsioneerimist (üldise toimetuleku skaala GAF-hinnang (*Global Assessment of Functioning*) [ANCOVA LOCF]). Need näitajad säilisid topeltpimedal 52-nädalase ravitoime püsivuse faasi jooksul, kusjuures platseeborühma patsientidel PANSS, CGI-S ja CGI-I ning GAF-hinnang halvenesid [ANCOVA LOCF]. Breksipirasool säilitas nii kontrolli sümptomite üle kui ka funktsioneerimise võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada brekspiprasooliga läbi viidud efektiivsuse ja ohutuse uuringute tulemused 13 aasta kuni 17 aasta vanuste laste kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Brekspiprasool imendub pärast tableti manustamist ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 4,0 tundi pärast ühe annuse manustamist. Absoluutne suukaudne biosaadavus tableti puhul on 95,1 %. Brekspiprasooli püsiseisund saavutatakse 10 päevaga kuni 12 päevaga. 4 mg brekspiprasooli tableti manustamine koos rasvarohke toiduga ei mõjutanud oluliselt brekspiprasooli C_{max} -i või AUC-d. Pärast ühekordse ööpäevase annuse ühekordset ja korduvat manustamist täheldati brekspiprasooli saadavuse (C_{max} ja AUC) tõusu proportsionaalselt manustatud annusega. *In vivo* uuringud näitasid, et brekspiprasool ei ole väljavoolu transporterite, nt multiravimresistentsus (MDR) 1 (P-gp) ja BCRP, substraat ega inhibiitor.

Jaotumine

Pärast brekspiprasooli intravenooset manustamist on jaotusruumala suur ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist. Brekspiprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega (rohkem kui 99 %). Seerumis seondub brekspiprasool albumiini ja α 1-happe glükoproteiiniga ning neeru- või maksakahjustused ei mõjuta seondumist. *In vitro* uuringute põhjal võib väita, et brekspiprasooli seondumist valkudega ei mõjuta varfariin, diasepaam ega digitoksiin.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismiuuringud rekombinantse inimese tsütokroom P450-ga näitavad, et brekspiprasooli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel oksüdatiivseteks metaboliitideks. *In vitro* uuringutes täheldati brekspiprasooli vähest või puudulikku inhibeerivat toimet teistele CYP450 isosüümidele. *In vivo* metaboliseeritakse brekspiprasool peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel. Selle käigus moodustub vaid üks oksüdatiivne metaboliit DM-3411, mis moodustab vereplasmas kontsentratsioonist üle 10 %.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundis moodustab DM-3411 brekspiprasooliga seotud AUC-st 23,1 % kuni 47,7%. Siinjuures on oluline märkida, et *in vivo* prekliinilised uuringud on näidanud, et brekspiprasooli kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide korral on DM-3411 saadavus ajus jäänud alla avastamise piiri. Seetõttu võib arvata, et DM-3411 ei panusta brekspiprasooli ravitoimesse.

Eritumine

$[^{14}\text{C}]$ -ga märgistatud brekspiprasooli ühekordse suukaudse manustamise järel eritus ligikaudu 24,6 % radioaktiivsusest uriiniga ja ligikaudu 46 % väljaheitega. Muutumatu kujul eritus vähem kui 1 % suukaudsest brekspiprasooli annusest uriiniga ja 14 % annusest väljaheitega. Brekspiprasooli tableti suukaudne kliirens pärast ühe ööpäevase annuse manustamist on $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Pärast korduvat üks kord päevas brekspiprasooli manustamist oli brekspiprasooli ja selle peamise metaboliidi DM-3411 lõplik poolväärtusaeg vastavalt 91,4 h ja 85,7 h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Brekspiprasooli farmakokineetika on annusega proportsionaalne ja ajast sõltumatu pärast ühe annuse (0,2 mg kuni 8 mg) ja korduvate annuste (0,5 mg kuni 4 mg) manustamist üks kord ööpäevas.

Farmakokineetilised toimed eripopulatsioonidel

Vanus

Eakate uuritavate (> 65 aastat) süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) ühekordsel brekspiprasooli annuse manustamisel (2 mg) oli sarnane täiskasvanud uuritavatega (18 aastat kuni 45 aastat; vt lõik 4.2 ja 4.4).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on sugu statistiliselt oluline ühishäitaja. Naiste brekspiprasooli ekspositsioon (AUC) oli hinnanguliselt 25 % kõrgem kui meestel (vt lõik 4.8).

Rass

Kuigi ei viidud läbi ühtegi spetsiaalset farmakokineetilist uuringut, ei näidanud populatsiooni farmakokineetiline analüüs mingeid kliiniliselt olulisi rassiga seotud erinevusi brekspiprasooli farmakokineetilistes parameetrites.

CYP2D6 genotüüp

Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel oli brekspiprasooli saadavus võrreldes kiirete metaboliseerijatega 47 % kõrgem (vt lõik 4.2).

Suitsetamine

Inimese maksaensüümidel läbiviidud *in vitro* uuringute põhjal ei ole brekspiprasool CYP1A2 substraat. Seega ei tohiks suitsetamine brekspiprasooli farmakokineetikat mõjutada.

Neerukahjustus

Pärast brekspiprasooli ühekordset suukaudset manustamist (3 mg) raske neerukahjustusega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) patsientidele (n = 10) oli brekspiprasooli AUC normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes suurenenud 68 %, samal ajal kui C_{max} ei muutunud. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens $CL_{cr} < 60$ ml/min) on soovitatav maksimaalne annus 3 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Pärast brekspiprasooli ühekordset suukaudset manustamist (2 mg) erineva raskusastmega maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klassid A, B ja C, n = 22) oli brekspiprasooli AUC kerge ja mõõduka maksakahjustusega indiviididel normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes suurenenud vastavalt 24 % ja 60 %. Raske maksakahjustusega patsientidel näit ei muutunud. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klassid B ja C) on soovitatav maksimaalne annus 3 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Lapsed

Brekspiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja ahvidel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid peamiselt seotud brekspiprasooli farmakoloogilise aktiivsuse tugevnemisega. Maksimaalse soovitusliku inimannuse (MRHD - *Maximum Recommended Human Dose*) 4 mg ööpäevas $AUC_{0-24 h}$ põhjal polnud emastel ja isastel rottidel ja ahvidel võimalik tuletada ohutusmäärasid.

Kardiovaskulaarne toksilisus

Suukaudne brekspiprasooli manustamine põhjustas vererõhu langust ja QT-intervalli pikenemist farmakoloogilise ohutuse uuringus teadvusel oleva koeral, korduvtoksilisuse uuringutes isastel ja emastel ahvidel ning juveniiltoksilisuse uuringus isastel ja emastel koertel. Brekspiprasooli vererõhku langetavat toimet saab seostada eeldatava α 1-adrenoretseptori blokeeringuga perifeersetes veresoontes.

Genotoksilisus, kartsinogeensus

Brekspiprasooli kliiniliselt relevantsete annuste korral ei näidanud ravim *in vitro* and *in vivo* uuringutes genotoksilisust. Isastel ja emastel rottidel ning isastel hiirtel läbi viidud 2-aastases suukaudselt manustatud brekspiprasooli kartsinogeensusu uuringus ei täheldatud tuumorite esinemissageduse suurenemist 4,4-kordse ja 3,1-kordse MRHD puhul. Emastel hiirtel täheldati rohkem piimanäärmete adenokartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi juhtumeid, hüpofüüsi *pars distalise* adenoomi täheldati sarnaste ja ka madalamate kliiniliselt oluliste annuste korral: sarnaseid prolaktiinitasemest tulenevaid endokriinseid kasvaja on täheldatud ka teiste antipsühhootikumide puhul ja nende kliiniline tähtsus on teadmata.

Reproduktsioonitoksilisus

Suukaudse manustamise järgselt ei mõjutanud brekspiprasool isaste rottide viljakust, aga pikendas soikejärku ja vähendas emaste rottide viljakust sarnaste või veelgi madalamate ekspositsiooni väärtuste juures kui kliiniliselt saavutatud inimeste maksimaalsete soovitatavate raviannuste puhul. Täheldati oluliselt rohkem implanteerumiseelseid loote hukkumisi ekspositsiooni puhul, mis on 4,1 korda suurem inimese maksimaalse soovitatava raviannusega kliiniliselt saavutatavast. Brekspiprasooli suukaudsel manustamisel ei olnud rottidel embrüo-loote arengu toksilisuse uuringutes brekspiprasool teratogeenne kuni inimeste maksimaalsete soovitatavate raviannustega kliiniliselt saavutatavate plasmakontsentratsiooni väärtusteni (põhinedes mitte-tiinete rottide andmetel). Küülikutel täheldati selgroo arenguhäireid 3 lootel kahest pesakonnast, kui brekspiprasooli manustati suu kaudu emasloomale toksilistes annustes, mis vastasid ligikaudu 16,5-kordsele kliiniliselt saavutatavale plasmakontsentratsioonile inimese maksimaalse soovitatava raviannuse kasutamisel.

Kui pre-/postnataalse toksilisuse uuringus manustati rottidele suukaudselt brekspiprasooli emasloomale toksilistes annustes, täheldati järglastel peetunud kasvu, füüsilist arengut ja häirunud elulemust.

Brekspiprasooli tiinetele rottidele suukaudsel manustamisel oli lootele ja piimale ülekandunud brekspiprasooli kontsentratsioon võrreldav kontsentratsiooniga emaslooma veres.

Keskkonnariski hindamine

Brekspiprasool on väga püsiv ja kõrge bioakumuleeruvusega, aga pole toksiline keskkonnale: muret võib tekitada brekspiprasooli võimalik kogunemine maismaa toiduahelates (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat
Puhastatud vesi

Tableti kate

Hüpromelloos (E 464)
Talk (E 553b)
Titaandioksiid (E 171)

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Raudoksiid (E172) (kollane, punane, must)

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Raudoksiid (E172) (kollane, punane)

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Raudoksiid (E172) (kollane)

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Raudoksiid (E172) (kollane, must)

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Raudoksiid (E172) (punane, must)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

RXULTI 0,25 mg ja 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC-blistritesse on pakendatud 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC-blistritesse on pakendatud 10, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

RXULTI 2 mg, 3 mg ja 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC-blistritesse on pakendatud 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaat võib keskkonda ohustada (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/001 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/003 (10 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/18/1294/004 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/18/1294/008 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/005 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/18/1294/009 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/006 (28 polümeerikattega tabletti)

EU/1/18/1294/010 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/007 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)

EU/1/18/1294/011 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,25 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1294/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RXULTI 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1294/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

RXULTI 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg brekspirasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspirasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RXULTI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RXULTI võtmist
3. Kuidas RXULTI't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RXULTI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RXULTI ja milleks seda kasutatakse

RXULTI sisaldab toimeainena brekspirasooli, mis kuulub ravimirühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks.

Seda kasutatakse täiskasvanutel skisofreenia raviks. Skisofreenia on haigus, mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu tegelikult mitte olemasolevate asjade kuulmine, nägemine või tundmine, kahtlustamine, seosetu kõne ning käitumise ja emotsioonide ühetaolisus. Selle seisundiga inimesed võivad kannatada ka depressiooni, süütunde, ärevuse ja pinge all.

RXULTI aitab sümptomeid kontrolli all hoida ning hoida ära nende taasteket ravi jätkamisel.

2. Mida on vaja teada enne RXULTI võtmist

RXULTI't ei tohi võtta

- kui olete brekspirasooli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige otsekohe oma arstile:

- kui teil esinevad korraga palavik, higistamine, kiire hingamine, lihasjäikus ja uimasus või unisus (võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi nähud).
- kui teil tekivad enesevigastamise või enesetapu mõtted või tunded. Suitsidaalsed mõtted ja käitumine tekivad tõenäolisemalt ravi alguses.
- kui teie või te pere/hooldaja märkate, et teil tekivad tungid või ihad selliseks käitumiseks, mis on teie puhul ebaharilikud ning te ei suuda vastu seista impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada teatud tegusid, mis võivad kahjustada teid või teisi. Neid nimetatakse impulsikontrolli häireteks ja nende hulka võivad kuuluda sellised käitumised nagu hasartmängusõltuvus, liigsöömine või

liigne rahakulutamine, ebanormaalselt tugev suguiha või kogu tähelapanu haaravad seksuaalsed mõtted või tunded. Arst võib pidada vajalikuks korrigeerida teie annust või lõpetada ravi.

- kui teil on raskusi neelamisega.
- kui teil on või on olnud veres vähe valgeid vererakke ja tekib palavik või muu infektsiooninäht. Vähenenud valgeliblede arv võis olla põhjustatud mõnest muust ravimist, mida olete varem võtnud. Et vähendada leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi riski, kontrollib teie arst regulaarselt valgeliblede arvu. Vereanalüüside regulaarne tegemine on oluline, kuna tagajärjed võivad olla eluohtlikud. Teie arst võib ravi viivitamatult lõpetada kui valgete vereliblede arv on langenud liiga madalale.

Enne RXULTI kasutamist või ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on või on olnud südameprobleeme või teil on esinenud insulti, eriti kui te teate, et teil esinevad teised insuldi riskifaktorid.
- teil on dementsus (mälukaotus ja teised vaimsed häired), eriti kui te olete eakas.
- teil esineb ebaregulaarne südamerütm või on esinenud ebaregulaarset südamerütmi kellelgi teie perekonnast (sealhulgas nn QT pikenemine, mis on näha EKG-uuringus). Teavitage oma arsti, kui te võtate teisi ravimeid, mis pikendavad QT-intervalli.
- teil on elektrolüütide tasakaalu häired (probleemid soolade kogusega veres).
- teil on (olnud) kõrge või madal vererõhk.
- teil või kellelgi teie perekonnast on olnud verehüübeid, kuna skisofreenia ravimite kasutamist on seostatud verehüüvete tekkimisega.
- teil tekib või on tekkinud püsti tõusmisel vererõhu languse tõttu pearinglus, mis võib põhjustada minestamist.
- teil on või on kunagi esinenud probleeme liigutustega, mida nimetatakse ekstrapüramidaalseteks sümptomiteks (EPS). Need võivad avalduda äkiliste liigutustena, spasmidena, rahutusena või aeglaste liigutustena.
- teil on kunagi esinenud või teil tekib rahutus ja võimetus paigal istuda. Need sümptomid võivad tekkida ravi alguses. Teavitage oma arsti, kui see juhtub.
- teil on suhkurtõbi või teil esinevad riskifaktorid suhkurtõve tekkeks (nt rasvumine või kui kellelgi teisel teie perekonnas on suhkurtõbi). Teie arst peab regulaarselt kontrollima teie veresuhkrut, kuna see võib selle ravimipreparaadi kasutamisel tõusta. Kõrge veresuhkru sümptomid on pidev janu, uriinierituse suurenemine, söögiisu tõus ja nõrkuse tunne.
- teil esinevad anamneesis krambihood või epilepsia.
- teil on esinenud aspiratsioonipneumoonia, kuna teie kopsudesse on sattunud toit, maohape või sülg.
- teil on hormooni prolaktiin sisaldus veres kõrge või teil on hüpofüüsi kasvaja.

Kehakaalu tõus

See ravim võib põhjustada märkimisväärset kehakaalu tõusu, mis võib mõjutada teie tervist. Seetõttu kontrollib arst regulaarselt teie kehakaalu ja vereravade sisaldust.

Kehatemperatuur

RXULTI kasutamise ajal vältige ülekuumenemist ja dehüdratatsiooni. Vältige suurt füüsilist koormust ja jooge rohkesti vett.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastased lapsed ja noorukid ei tohi seda ravimit kasutada. Andmed selle ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta nendel patsientidel puudub.

Muud ravimid ja RXULTI

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

RXULTI võib võimendada vererõhku alandavate ravimite toimet. Kindlasti teavitage oma arsti, kui tarvitate vererõhku alandavaid ravimeid.

Võttes RXULTI't koos teiste ravimitega, võib olla vajalik kohandada RXULTI või teise ravimi

annust. Eriti oluline on, et teavitata oma arsti järgmistest ravimitest:

- südame rütmihäirete ravimid (nagu kinidiin),
- antidepressandid või taimsed preparaadid depressiooni või ärevuse raviks (nagu fluoksetiin, paroksetiin, liht-naistepuna),
- seentevastased ravimid (nagu ketokonasool, itrakonasool),
- teatud HIV-infektsiooni korral kasutatavad ravimid (nagu ritonaviir),
- epilepsia korral kasutatavad krambivastased ravimid (nagu karbamasepiin, fenobarbitaal),
- kui tarvitate bakteriaalsete infektsioonide ravimiseks antibiootikume (nagu klaritromütsiin),
- teatud antibiootikumid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (nagu rifampitsiin),
- kui tarvitate ravimeid nagu moksifloksatsiin (antibiootikum), mis pikendavad QT-intervalli (oluline südame funktsiooni näitaja EKG-I),
- kui tarvitate ravimeid, mis muudavad soolade kontsentratsioone teie kehas (põhjustades elektrolüütide tasakaalu häireid), näiteks vett väljutavad tabletid, nagu furosemiid, bendroflumetasiid;
- kui tarvitate ravimeid, mis põhjustavad ensüümi kreatiinfosfokinaas tõusu, näiteks ravimid, mida nimetatakse statiinideks, nagu simvastatiin vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks,
- kui tarvitate ravimeid, mis mõjuvad kesknärvisüsteemile, nagu kodeiin (köha vaigistav ravim) või morfiin (kasutatakse tugeva valu raviks).

RXULTI koos toidu ja alkoholiga

RXULTI't tohib võtta koos toiduga või ilma. Alkoholi tarbimist tuleb vältida, kuna see võib ravimi toimet mõjutada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

RXULTI't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui olete viljastumisvõimelises vanuses, tuleb ravi ajal RXULTI'ga kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vastsündinutel, kelle emad on seda ravimit kasutanud raseduse viimase 3 kuu jooksul, võivad ilmned järgmised sümptomid: värisemine, lihasjäikus ja/või lihasnõrkus, unisus, rahutus, hingamisprobleemid ja toitmisraskused. Kui teie lapsel tekib mõni nendest sümptomitest, peaksite teavitama oma arsti.

Rääkige oma arstiga, kuidas kõige paremini oma last toita, kui võtate RXULTI't. Teie arst arvestab ravist tulenevat kasu teile ja imetamisest tulenevat kasu lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi tarvitamine võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Enne auto juhtimist ja masinatega töötamist veenduge, et te ei tunne peapööritust ega unisust. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid enne, kui te teate, et see ravim ei põhjusta teil kõrvaltoimeid.

RXULTI sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas RXULTI't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt manustatakse teile ravimit annust suurendades, nagu järgnevalt näha:

- esimesed 4 päeva võtke üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas,
- 5. päeval kuni 7. päeval võtke kaks 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas,
- Alates 8. päevast võtke üks õhukese polümeerikattega tablett, mille tugevuse määrab arst.

Teie arst võib annust vähendada või suurendada kuni 4 mg-ni ööpäevas, mis on ravimi

maksimumannus.

Pole oluline, kas võtate seda ravimit koos toiduga või ilma.

Kui te kasutasite enne RXULTI't mõnda muud skisofreenia ravimit, otsustab teie arst, kas eelnev ravi tuleb katkestada järk-järgult või kohe ning kas RXULTI annust on vaja kohandada. Teie arst nõustab teid ka juhul, kui on vajalik RXULTI võtmisel üle minna mõnele teisele ravimile.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kui teil on neeruprobleemid, võib teie arst selle ravimi annuseid kohaldada.

Maksaprobleemidega patsiendid

Kui teil on maksaprobleemid, võib teie arst selle ravimi annuseid kohaldada.

Kui te võtate RXULTI't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud RXULTI't rohkem, kui arst on teile soovitanud, võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse haiglasse. Kindlasti võtke kaasa ravimipakend, et oleks selge, mis ravimit te manustanud olete.

Kui te unustate RXULTI't võtta

Kui te unustate ravimit võtta, võtke järgmine annus niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse manustamise aeg on peaaegu käes, jätke vahelejäädud annus võtmata ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil jääb vahele kaks või rohkem annust, võtke ühendust oma arstiga.

Kui te lõpetate RXULTI kasutamise

Kui te lõpetate selle ravimi kasutamise, kaob sellest ravimist saadav toime. Isegi kui te tunnete end paremini, ei tohi te muuta või lõpetada RXULTI ööpäevast annust, välja arvatud juhul, kui teie arst on seda öelnud, kuna teie sümptomid võivad uuesti tekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal võite kogeda raskeid kõrvaltoimeid, mille korral pöörduge viivitamatult arsti poole.

Öelge **otsekohe** oma arstile, kui teil esineb/esinevad:

- enesevigastamise või enesetapu mõtted või tunded, enesetapukatse (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime* – võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st).
- palaviku, higistamise, lihasjäikuse, uimasuse või unisuse kombinatsioon. Need võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomid (andmed esinemissageduse kohta puuduvad).
- südamerütmihäired, mis on põhjustatud ebanormaalsetest närviimpulssidest südames, häired EKG-s, QT pikenemine – pole teada, kui paljudel inimestel esineb.
- verehüübed veenides, eriti jalgades (sümptomid hõlmavad turset, valu ja jalgade punetust), mis võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse, põhjustades rinnavalgu ja hingamisraskusi (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime* – võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st).

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)

- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgeenenud prolaktiinisaldust veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st)

- lööve,
- kehakaalu tõus,

- akatiisia (ebamugav sisemine rahutus ja sundvajadus olla pidevalt liikumises),
- peeringlus,
- värisemine,
- unisus,
- kõhulahtisus,
- iiveldus,
- valu kõhu ülapiirkonnas,
- seljavalu,
- valu kätes või jalgades või mõlemas,
- laborianalüüside käigus võib teie arst täheldada kreatiinkinaasi (ehk kreatiinfosfokinaasi) sisalduse tõusu veres (lihaste funktsioneerimiseks oluline ensüüm).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon (nt suu, keele, näo ja kurgu turse, sügelemine, nõgeslööve),
- parkinsonism – meditsiiniline seisund, millega võivad kaasneda erinevad sümptomid, nagu vähesed või aeglased liigutused, aeglane mõtlemine, nõksatused jäsemete painutamisel (hammasrattatüüpi rigiidsus), ebakindlad sammud, värisemine, vähene näoimiimika või selle puudumine, lihasjäikus, liigne süljevool,
- peeringlus püstitõusmisel, mis tekib vererõhu languse tõttu ja võib põhjustada minestamist,
- köha,
- hammaste lagunemine või hambaaugud (kaaries),
- kõhugaasid,
- lihasvalud,
- kõrgenenud vererõhk,
- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgenenud triglütseriidide sisaldust veres,
- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgenenud maksaensüümide aktiivsust.

Teised kõrvaltoimed (sagedus on teadmata):

- krambihood,
- lihasnõrkus, -tundlikkus või -valu, eriti kui tunnete end samal ajal halvasti, teil on kõrge palavik või tume uriin. Need nähud võivad olla põhjustatud ebanormaalsest lihasrakkude lagunemisest ning võivad olla eluohtlikud ja viia neerupuudulikkuse arenemiseni (rabdomyolüüs),
- ärajätunähud vastsündinutel, kui ema on ravimit raseduse ajal tarvitanud,
- suutmatust vastu panna impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada tegevust, mis võib kahjustada teid ennast või teisi, mille hulka võivad kuuluda:
 - tugev impulss mängida liigselt hasartmänge, vaatamata tõsistele isiklikele või perekondlikele tagajärgedele,
 - muutunud või suurenenud seksuaalne huvi ja käitumine, mis tekitab muret teile või teistele – nt suurenenud suguiha,
 - kontrollimatu liigne ostlemine,
 - liigsöömine (suurte toidukoguste söömine lühikesel ajavahemikul) või sundsöömine (normaalsest rohkem söömine ja näljatunde rahuldamiseks vajalikust toidu kogusest rohkem söömine).

Kui te täheldate endal mõnda neist käitumistest, siis rääkige sellest oma arstile. Tema arutab teiega nende sümptomite ohjamise või vähendamise viise.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RXULTI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril pärast märget „EXP“ ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida **RXULTI** õhukese polümeerikattega tablett sisaldab

- Toimeaine on brekspirasool.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,25 mg brekspirasooli.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg brekspirasooli.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg brekspirasooli.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg brekspirasooli.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg brekspirasooli.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg brekspirasooli.

- Teised koostisosad on:

Tableti tuum:

Laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „RXULTI sisaldab laktoosi“), maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, puhastatud vesi.

Tableti kate:

Hüpromelloos (E 464), talk (E 553b), titaandioksiid (E 171).

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Raudoksiid (E172) (kollane, punane, must)

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Raudoksiid (E172) (kollane, punane)

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Raudoksiid (E172) (kollane)

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Raudoksiid (E172) (kollane, must)

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Raudoksiid (E172) (punane, must)

Kuidas **RXULTI õhukese polümeerikattega tablett välja näeb ja pakendi sisu**

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepruunid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrikk „BRX“ ja teisel küljel „0.25“.

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleoranžid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrikk „BRX“ ja teisel küljel „0.5“.

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helekollased, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „1“.

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helerohelised, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „2“.

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelillad, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „3“.

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „4“.

RXULTI õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud alumiinium/PVC-blistritesse 10, 28 või 56 kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Taani

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

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

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63
Tel.: +385 1 3649 210

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

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

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 55

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.