

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки
RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки
RXULTI 1 mg филмирани таблетки
RXULTI 2 mg филмирани таблетки
RXULTI 3 mg филмирани таблетки
RXULTI 4 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,25 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 45,8 mg лактоза (като монохидрат).

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 45,5 mg лактоза (като монохидрат).

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 45 mg лактоза (като монохидрат).

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 44,1 mg лактоза (като монохидрат).

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 43,1 mg лактоза (като монохидрат).

RXULTI 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg брекспипразол (brexpiprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 42,2 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

Светлокафяви, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 0.25 от едната страна.

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

Светлооранжеви, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 0.5 от едната страна.

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

Светложълти, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 1 от едната страна.

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

Светлозелени, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 2 от едната страна.

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

Светлолилави, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 3 от едната страна.

RXULTI 4 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 4 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

RXULTI е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на възраст 13 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастна популация

Препоръчителната начална доза брекспипразол е 1 mg веднъж дневно от 1-я до 4-я ден.

Въз основа на клиничния отговор и поносимостта на пациента дозата на брекспипразол може да бъде титрирана до 2 mg веднъж дневно от 5-я до 7-я ден и след това до 4 mg на 8-я ден.

Препоръчителният прицелен дозов диапазон е от 2 mg до 4 mg веднъж дневно. Максималната препоръчителна дневна доза е 4 mg.

Педиатрична популация

Препоръчителната начална доза за брекспипразол е 0,5 mg веднъж дневно в дни 1 до 4.

Дозата брекспипразол трябва да се титрира до 1 mg веднъж дневно от ден 5 до ден 7 и след това до 2 mg на ден 8. Седмичните увеличения на дозата могат да се правят на стъпки от 1 mg въз основа на клиничния отговор и поносимостта.

Препоръчителният прицелен дозов диапазон е от 2 mg до 4 mg веднъж дневно. Максималната препоръчителна дневна доза е 4 mg.

Преминаване от други антипсихотици към брекспипразол

Когато се преминава от други антипсихотици към брекспипразол, трябва да се има предвид

постепенно кръстосано титриране, като при започване на лечение с брекспипразол постепенно се спира предишното лечение.

Преминаване от брекспипразол към други антипсихотици

Когато се преминава от брекспипразол към други антипсихотици, не е необходимо постепенно кръстосано титриране. Новият антипсихотик трябва да се започне с най-ниската доза, докато приемът на брекспипразол се преустанови. Трябва да се има предвид, че плазмената концентрация на брекспипразол ще намалява постепенно и ще бъде напълно очистен за период от 1 до 2 седмици.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на брекспипразол за лечението на шизофрения при пациенти на възраст 65 години и повече не са установени (вж. точки 4.4 и 5.2). Не е възможно да се даде съвет за минималната ефективна/безопасна доза в тази популация.

Бъбречно увреждане

Максималната препоръчителна доза при пациенти с умерено до тежко увредена бъбречна функция е намалена до 3 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Максималната препоръчителна доза при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 7) е намалена до 3 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Бавни CYP2D6 метаболизатори

При пациенти, за които е известно, че са бавни CYP2D6 метаболизатори, се изискват модификации на дозата до половината от препоръчителните дози. При известни бавни CYP2D6 метаболизатори се изискват допълнителни модификации на дозата до една четвърт от препоръчителната доза, когато приемат мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.5 и 5.2).

Корекции на дозата поради взаимодействия

При пациенти, приемащи едновременно мощни инхибитори/индуктори на CYP3A4 или мощни инхибитори на CYP2D6, трябва да се коригира дозата. Ако се спира приемът на инхибитор/индуктор на CYP3A4 или инхибитор на CYP2D6, може да се наложи дозата на брекспипразол да се върне към дозата, използвана преди започването на съпътстващата терапия (вж. точка 4.5). В случай на нежелани реакции въпреки корекциите на дозата RXULTI, трябва да се оцени повторно необходимостта от едновременна употреба на RXULTI и инхибитор на CYP2D6 или CYP3A4.

Таблица 1: Корекции на дозата RXULTI при пациенти, които са бавни CYP2D6 метаболизатори, и при едновременна употреба на инхибитори на CYP

Фактори	Коригирана доза
Бавни CYP2D6 метаболизатори	
Известни бавни CYP2D6 метаболизатори	Да се прилага половината от препоръчителната доза
Известни бавни CYP2D6 метаболизатори, които приемат мощни/умерени инхибитори на CYP3A4	Да се прилага една четвърт от препоръчителната доза
Пациенти, приемащи инхибитори на CYP2D6 и/или инхибитори на CYP3A4	
Мощни инхибитори на CYP2D6	Да се прилага половината от препоръчителната доза
Мощни инхибитори на CYP3A4	Да се прилага половината от препоръчителната доза

Фактори	Коригирана доза
Мощни/умерени инхибитори на CYP2D6 с мощни/умерени инхибитори на CYP3A4	Да се прилага една четвърт от препоръчителната доза

Пациенти, приемащи мощни индуктори на CYP3A4

Ако брекспипразол се използва едновременно с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин), при пациент, стабилизирани на брекспипразол, е необходимо да се титрира постепенно дневната доза брекспипразол до постигане на два пъти препоръчителната доза в продължение на 1 до 2 седмици. След това, ако според клиничния отговор са необходими допълнителни корекции на дозата, дозата може да бъде увеличена максимум до три пъти препоръчителната дневна доза. Дневната доза не трябва да превишава 12 mg, когато брекспипразол се използва едновременно с мощни индуктори на CYP3A4. За предпочитане е дозата на брекспипразол да се раздели на два приема дневно, тъй като еднократният дневен прием води до висока флукутация на пикова спрямо най-ниска концентрация (вж. точка 4.5). Индукторите на CYP3A4 проявяват своя ефект по начин, зависим от времето, и може да отнеме най-малко 2 седмици, за да се достигне максимален ефект след въвеждането. Обратно, при прекратяване на приема, намаляването на CYP3A4 индуцирането може да отнеме поне 2 седмици.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на брекспипразол при деца и юноши на възраст под 13 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Филмираните таблетки могат да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотичното лечение подобрението в клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно през този период.

Суицидна идеация и суицидно поведение

Случаите на суицидно поведение са присъщи за психотичните заболявания и афективните разстройства и в някои случаи се съобщават скоро след започване на лечение или при преминаване към лечение с антипсихотици, в това число лечение с брекспипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се наблюдава с повишено внимание при пациенти с висок риск.

Сърдечносъдови нарушения

Брекспипразол не е оценяван при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда/исхемична болест на сърцето или клинично значимо сърдечносъдово заболяване, тъй като такива пациенти се изключват от клинични изпитвания.

Брекспипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечносъдово заболяване (анамнеза за инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или аномалии на проводимостта), мозъчносъдова болест, състояния, които предразполагат пациентите към хипотония (дехидратация, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или хипертония (в това число ускорена или злокачествена).

Удължаване на QT интервала

Удължаване на QT интервала може да се развие при пациенти, лекувани с антипсихотици. При клиничните изпитвания само малко на брой, несериозни случаи на удължаване на QT интервала са съобщени при брекспипразол. Необходимо е повишено внимание, когато брекспипразол се предписва на пациенти с известно сърдечносъдово заболяване, фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала, нарушен електролитен баланс или в случай на едновременна употреба на други лекарствени продукти, за които се смята, че удължават QT интервала (вж. точки 4.8 и 5.1).

Венозна тромбоемболия

Случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) се съобщават при лечение с антипсихотични средства. Тъй като пациентите, приемащи антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, преди и по време на лечение с брекспипразол трябва да бъдат установени всички възможни рискови фактори за ВТЕ и трябва да бъдат взети превантивни мерки.

Ортостатична хипотония и синкоп

Нежеланите реакции, свързани с ортостатична хипотония, могат да включват замаяване, прималвяване и тахикардия. Като цяло тези рискове са най-големи в началото на лечението с антипсихотици и по време на повишаване на дозата. Пациентите с увеличен риск от тези нежелани реакции (напр. в старческа възраст) или с увеличен риск от развитие на усложнения от хипотония включват тези с дехидратация, хиповолемия, лекувани с антихипертензивни лекарствени продукти, с анамнеза за сърдечносъдово заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, исхемия или аномалии на проводимостта), анамнеза за мозъчносъдова болест, както и пациенти, които преди това не са приемали антипсихотици. При тези пациенти трябва да се има предвид по-ниска начална доза и по-бавно титриране, като трябва да се наблюдават ортостатичните жизнени показатели (вж. точка 4.2).

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

Във връзка с лечение с антипсихотици, включително брекспипразол (вж. точка 4.8), се съобщава за проява на комплекс от симптоми, наречен невролептичен малигнен синдром (НМС), с потенциал за летален изход. Клиничните прояви на НМС са хиперпирексия, мускулна ригидност, променен психичен статус и данни за вегетативна нестабилност (неравномерен пулс или кръвно налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнителните признаци могат да включват повишени нива на креатин фосфокиназа, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентът развие признаци или симптоми, показателни за НМС, или ако има необяснимо висока температура без други клинични прояви на НМС, трябва да се спре незабавно приемът на брекспипразол.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Екстрапирамидните симптоми (в това число остра дистония) са известни ефекти на класа антипсихотици. Брекспипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известна анамнеза за ЕПС.

Тардивна дискинезия

При пациенти, лекувани с антипсихотици, може да се развие синдром, който се състои от потенциално необратими, неволеви, дискинетични движения. Въпреки че синдромът изглежда преобладава най-вече сред пациентите в старческа възраст, особено при жени в старческа възраст, не е възможно въз основа на оценката на разпространението да се предвиди в началото на лечението кои пациенти е вероятно да развият синдрома. Ако при пациент, приемащ брекспипразол, възникнат признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на лечението. Тези симптоми могат временно да се влошат или да се появят дори след спиране на лечението.

Мозъчносъдови нежелани реакции

В плацебо-контролирани изпитвания с някои антипсихотици при пациенти в старческа възраст с деменция се наблюдават повече случаи на мозъчносъдови нежелани реакции (мозъчносъдови

инциденти и преходни исхемични атаки), в това число с летален изход, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти.

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

Брекспипразол не е проучен при пациенти в старческа възраст с деменция и не се препоръчва за лечение на пациенти в старческа възраст с деменция поради повишен риск от обща смъртност.

Хипергликемия и захарен диабет

При пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, се съобщава за хипергликемия, в някои случаи силна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, или смърт. Рисковите фактори, които могат да предразположат пациентите към тежки усложнения, включват затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет.

Пациентите, лекувани с антипсихотици, в това число брекспипразол, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост). Плазмените нива на глюкоза на гладно трябва да се оценят преди или скоро след започването на антипсихотично лечение. При дългосрочно лечение плазмените нива на глюкоза трябва да се наблюдават редовно за влошаване на глюкозния контрол.

Наддаване на тегло и дислипидемия

Антипсихотиците, в това число брекспипразол, се свързват с метаболитни промени, включително наддаване на тегло и дислипидемия. При увеличена продължителност на лечението с брекспипразол се наблюдава увеличена честота на случаите на наддаване на тегло (вж. точка 4.8). В началото на лечението трябва да се оцени липидният профил. На изходно ниво и по време на лечението се препоръчва клинично наблюдение на теглото и липидния профил.

Гърчове

Както и при другите антипсихотици, брекспипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гърчове или други състояния, които потенциално понижават гърчовия праг. Съобщава се за гърчове по време на употреба на брекспипразол (вж. точка 4.8).

Регулиране на телесната температура

На антипсихотиците се приписва нарушаване на способността на организма да намалява базовата телесна температура. Препоръчват се подходящи грижи, когато се предписва брекспипразол на пациенти със състояния, можещи да допринесат за повишаване на базовата телесна температура, напр. интензивни тренировки, излагане на прекомерна топлина, прием на съпътстващи лекарствени продукти с антихолинергично действие или дехидратация.

Дисфагия

С употребата на антипсихотици се свързват нарушен езофагеален мотилитет и аспирация. Брекспипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Нарушения в контрола на импулсите

Съобщава се за нарушения в контрола на импулсите, включително пристрастеност към хазарт, при пациенти, лекувани с брекспипразол. Пациентите може да изпитват повишено влечение, особено към хазарт, и невъзможност за контрол на това влечение, докато приемат брекспипразол. Други съобщавани влечения включват компулсивно сексуално поведение, компулсивно пазаруване, компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Пациентите с предишна анамнеза за нарушения в контрола на импулсите могат да бъдат изложени на повишен риск и трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Тъй като пациентите може да не разпознаят това поведение като аномално, важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на нови или повишени нарушения в контрола на импулсите или друго компулсивно поведение, докато се лекуват с брекспипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на нарушен контрол на импулсите могат да са свързани с основното разстройство; въпреки това в

някои случаи се съобщава за спиране на влеченията, когато дозата се намали или приемът на лекарствения продукт се преустанови. Компулсивното поведение може да навреди на пациента и други хора, ако не бъде разпознато. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарствения продукт, ако пациент развие подобни влечения, докато приема брекспипразол (вж. точка 4.8).

Левкопения, неутропения и агранулоцитоза

По време на лечение с антипсихотици се съобщава за левкопения, неутропения и агранулоцитоза (в това число случаи с летален изход). Възможните рискови фактори за левкопения/неутропения включват предварително съществуващ нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) и анамнеза за индуцирана от лекарства левкопения/неутропения. При пациенти с предварително съществуващ нисък брой на WBC или анамнеза за индуцирана от лекарства левкопения/неутропения трябва често да се следи пълната кръвна картина (ПКК) през първите няколко месеци на терапия и приемът на брекспипразол трябва да бъде преустановен при първите признаци на намаляване на WBC, ако липсват други причинно-следствени фактори. Пациентите с неутропения трябва да се наблюдават с повишено внимание за висока температура или други симптоми или признаци на инфекция и да се лекуват своевременно, ако се появят подобни симптоми или признаци. Пациентите с тежка неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1\,000/\text{mm}^3$) трябва да преустановят приема на брекспипразол и броят на техните WBC да се наблюдава до възстановяването му.

Пролактин

Брекспипразол може да повиши нивата на пролактин. Свързаните с лечението с брекспипразол повишения на нивата обикновено са леки и могат да се понижат по време на приложението, въпреки това, в някои редки случаи ефектът може да персистира по време на приложението (вж. точка 4.8).

Лактоза

RXULTI филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Брекспипразол се метаболизира предимно чрез CYP3A4 и CYP2D6.

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят на брекспипразол

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg два пъти дневно за 7 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, с 2 mg единична перорална доза брекспипразол повишава AUC на брекспипразол с 97 % не променя C_{max} . Въз основа на резултати от проучвания за взаимодействия се препоръчва коригиране на дозата брекспипразол наполовина, когато се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин).

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на рифампицин (600 mg два пъти дневно за 12 дни), мощен индуктор на CYP3A4, с единична 4 mg перорална доза брекспипразол води до приблизително понижаване с 31 % и 73 % съответно на C_{max} и AUC на брекспипразол. Ако брекспипразол се използва едновременно с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, жълт кантарион), общата дневна нужда от брекспипразол се увеличава приблизително три пъти спрямо препоръчителната дневна доза. Еднократният прием на дозата брекспипразол в случай на едновременно приложение с индуктори на CYP3A4 води до висока флукутация на пикова спрямо най-ниска концентрация (вж. точка 4.2).

Инхибитори на CYP2D6

Едновременно приложение на 2 mg единична перорална доза брекспипразол с хинидин (324 mg/ден за 7 дни), мощен инхибитор на CYP2D6, повишава AUC на брекспипразол с 94 % и не променя C_{max} . Въз основа на резултати от проучвания за взаимодействия се препоръчва коригиране на дозата брекспипразол наполовина, когато се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP2D6 (хинидин, пароксетин и флуоксетин).

Въз основа на изчисления от популационния фармакокинетичен анализ се очаква бързите CYP2D6 метаболитизатори, получаващи инхибитори и на CYP3A4, и на CYP2D6, или бавните CYP2D6 метаболитизатори, получаващи мощни инхибитори на CYP3A4, да имат приблизително 4-кратно до 5-кратно повишение на концентрациите на брекспипразол и за тези пациенти се препоръчва коригиране на дозата до една четвърт от препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Потенциал на брекспипразол да повлиява действието на други лекарствени продукти

Въз основа на резултатите от *in vitro* проучвания малко е вероятно брекспипразол да предизвика клинично значими фармакокинетични взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани чрез цитохром P450 изоензимите. Брекспипразол не повлиява абсорбцията на лекарствени продукти, които са субстрати на транспортера на протеина на резистентност на рак на млечната жлеза (BCRP) и транспортера P-гликопротеин (P-gp).

Ако брекспипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала (напр. моксифлоксацин) или нарушаване на електролитния баланс (напр. диуретици като фуросемид, бендрофлуметиазид), трябва да се използва с повишено внимание.

Ако брекспипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че повишават нивата на креатин фосфокиназата (СРК), напр. статини като симвастатин, трябва да се вземе предвид възможният допълнителен ефект на повишаване на СРК, индуцирано от брекспипразол.

Фармакодинамични взаимодействия

Понастоящем липсва информация за фармакодинамичните взаимодействия на брекспипразол. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват съпътстващо други лекарствени продукти. Предвид основните ефекти на брекспипразол върху централната нервна система (ЦНС) необходимо е повишено внимание, когато брекспипразол се приема в комбинация с алкохол или други влияещи на ЦНС лекарствени продукти с препокриващи се нежелани реакции, като опиати, например кодеин или морфин (вж. точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на брекспипразол при бременни жени. Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Не се препоръчва употребата на брекспипразол по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

При новородените, с експозиция на антипсихотици (включително брекспипразол) по време на третия триместър от бременността, има риск за възникване на нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Поради това е необходимо новородените да се наблюдават с повишено внимание.

Кърмене

Не е известно дали брекспипразол/неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че брекспипразол/неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове (вж. точка 5.3). Не може да бъде изключен рискът за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се използва терапия с брекспипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектът на брекспипразол по отношение на фертилитета при хора не е оценяван. Проучванията при животни показват намаляване на фертилитета при женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Брекспипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини поради потенциалните ефекти върху нервната система, като седация и замайване, които са често срещани нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при възрастни са акатизия (5,6 %) и наддаване на тегло (3,9 %), а при юноши са гадене (6,4 %), сънливост (4,5 %) и акатизия (3,6 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Случаите на НЛР, свързани с терапия с брекспипразол, са представени в таблица по-долу. Таблицата е съставена въз основа на нежелани реакции, съобщени при краткосрочни, плацебо контролирани, фаза 2 и 3 клинични изпитвания за възрастни със съответни терапевтични дози (от 2 mg до 4 mg) и краткосрочни плацебо-контролирани педиатрични клинични изпитвания фаза 3 със съответни терапевтични дози (1 mg до 4 mg).

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас (СОК) и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

СОК	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Обрив	Ангиедем Уртикария Оток на лицето	
Нарушения на метаболизма и храненето		Увеличено тегло		

СОК	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Психични нарушения			Суициден опит Суицидна идеация	Пристрастеност към хазарт Импулсивно поведение Компулсивно преяждане Компулсивно пазаруване Компулсивно сексуално поведение
Нарушения на нервната система		Акатизия Замайване Тремор Сънливост ¹	Паркинсонизъм	Гърчове Невролептичен малигнен синдром (НМС)
Сърдечни нарушения				Удължен QT интервал в електрокардиограмата
Съдови нарушения			Венозна тромбоемболия (в това число белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Ортостатична хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения		Диария Гадене Болка в горната част на корема	Зъбен кариес Флатуленция	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба Болка в крайниците	Миалгия	Рабдомиолиза

СОК	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период				Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
Изследвания	Повишено ниво на пролактин в кръвта ²	Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта	Повишено кръвно налягане Повишено ниво на триглицериди в кръвта Повишени стойности на чернодробните ензими	

¹ Включва също седация и хиперсомния

² Категоризацията на повишаването на нивото на пролактин в кръвта е въз основа на потенциално клинично значими (PCR) критерии $> 1 \times$ горната граница на нормата (ULN).

Описание на избрани нежелани реакции

Възрастни

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

Акатизия е най-често съобщаваната НЛР, свързана с ЕПС, в групата на брекспипразол от 2 mg/ден до 4 mg/ден (5,6 %) в сравнение с 4,5 % при плацебо, следвана от тремор (2,7 %) в сравнение с 1,2 % при плацебо. Случаите на други свързани с ЕПС НЛР, съобщени при краткосрочни, контролирани изпитвания, са дискинезия (0,4 %), екстрапирамидно нарушение (1,8 %) и паркинсонизъм (0,4 %). Вижте точка 4.4.

Акатизия

В изпитвания с фиксирана доза изглежда има връзка доза-отговор за акатизия при пациенти, лекувани с брекспипразол, като честотата се увеличава при по-високи дози. Случаите на акатизия в групите на брекспипразол 1 mg/ден, 2 mg/ден и 4 mg/ден са съответно 3,0 %, 4,6 % и 6,5 % в сравнение с 5,2 % при участниците в групата на плацебо.

Случаите на акатизия в краткосрочните контролирани изпитвания (5,4 %) са подобни на случаите в дългосрочните отворени изпитвания (5,7 %).

Суицидно поведение

В краткосрочни контролирани изпитвания случаи на настъпили в хода на лечението нежелани събития (TEAE), свързани със суицидно поведение, се съобщават за 8 участници (0,5 %, 2 сериозни събития, едно от което води до прекратяване на лечението) в групата на лечение с брекспипразол и 3 участници (0,4 %, несериозни) в групата на плацебо. В дългосрочни отворени изпитвания, свързани със суицидно поведение TEAE се съобщават за 23 участници (1,6 %). Като цяло в програмата за клинично разработване на брекспипразол за шизофрения настъпва един случай на смърт поради самоубийство, но не е счетен от изследователя за свързан с лекарството. В постмаркетингови условия има спонтанни съобщения на случаи на извършено самоубийство и суицидни опити. Вижте точка 4.4.

Удължаване на QT интервала

В краткосрочните контролирани изпитвания с брекспипразол се съобщава за 3 TEAE, свързани с удължаване на QT интервала, в групата на от 2 mg до 4 mg (0,3 %) в сравнение с 3 TEAE (0,5 %), съобщени при участниците, получаващи плацебо. Честотата на TEAE в дългосрочните

изпитвания е подобна на тази в краткосрочните изпитвания.

Ефектите на брекспипразол при терапевтични (4 mg) и супратерапевтични (12 mg) дози върху удължаването на QT интервала са оценени при участници с шизофрения или шизоафективно разстройство в едно рандомизирано, двойносляпо изпитване с паралелно рамо, контролирано с плацебо и с известен очакван отговор (моксифлоксацин). Анализите на подгрупата в това изпитване предполагат, че удължаването на QT_c интервала е по-голямо при жените, отколкото при мъжете (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1).

Наддаване на тегло

В краткосрочни контролирани изпитвания процентът на участниците с клинично значимо наддаване на тегло (увеличение $\geq 7\%$ на телесното тегло спрямо изходното ниво) е 9,1 % в групата на брекспипразол от 2 mg до 4 mg/ден в сравнение с 3,8 % в групата на плацебо.

В дългосрочните отворени изпитвания процентът на участниците с клинично значимо наддаване на тегло (увеличение $\geq 7\%$ на телесното тегло) при всяко посещение е 20,7 % и 0,4 % от пациентите прекратяват участието си поради наддаване на тегло. При участниците с наддаване на тегло $\geq 7\%$ спрямо изходното ниво теглото се увеличава с времето, със средно наддаване на тегло до 10,2 kg на седмица 52. Средната промяна на телесното тегло като цяло за групата на брекспипразол в дългосрочното отворено изпитване е 2,1 kg на седмица 52. Вижте точка 4.4.

Пролактин

В краткосрочни контролирани изпитвания случаите на повишено ниво на пролактин в кръвта са 0,9 % в групата на брекспипразол от 2 mg до 4 mg в сравнение с 0,5 % в групата на плацебо. В краткосрочни изпитвания по-високи честоти на повишено ниво на пролактин (1,5 % *спрямо* 0,60 %) се наблюдават при жените в сравнение с мъжете. Освен това честотата на повишени нива на пролактин $> 1 \times \text{ULN}$ в групата на брекспипразол от 2 mg до 4 mg е 13,7 % при жените *спрямо* 6,4 % в групата на плацебо и 11,1 % при мъжете *спрямо* 10,3 % в групата на плацебо. Вижте точка 4.4.

Невролептичен малигнен синдром

Във връзка с брекспипразол се съобщава за проява на комплекс от симптоми, наречен невролептичен малигнен синдром (НМС), с потенциал за летален изход (вж. точка 4.4).

Гадене

Случаите на гадене в групата на брекспипразол от 2 mg до 4 mg като цяло са 2,3 % в краткосрочните контролирани изпитвания в сравнение с 2,0 % в групата на плацебо; случаите на повръщане са 1,0 % в групата, лекувана с брекспипразол, в сравнение с 1,2 % в групата на плацебо.

По отношение на различията между половете, по-висока честота на гадене (4,8 % *спрямо* 2,8 %) и повръщане (4,6 % *спрямо* 1,4 %) се наблюдава при жените в сравнение с мъжете сред лекуваните с брекспипразол участници в краткосрочни изпитвания. По отношение на участниците, получаващи плацебо: честотата на случаите на гадене е 2,8 % при мъжете *спрямо* 3,2 % при жените, докато честотата на случаите на повръщане е 3,0 % при мъжете *спрямо* 2,6 % при жените (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Юноши на възраст 13 и повече години с шизофрения

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при юноши се очаква да бъдат подобни на тези при възрастни.

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В краткосрочни изпитвания, акатизията е най-често съобщаваната НЛР, свързана с ЕПС, в групата на брекспипразол от 1 mg/ден до 4 mg/ден (3,6 %) в сравнение с 2,9 % при плацебо. Честотата на други свързани с ЕПС НЛР, съобщени в краткосрочни, контролирани изпитвания

при педиатрични пациенти, е мускулна ригидност (0,9 %), хипокинезия (0,9 %) и тремор (0,9 %).

Акатизия

Честотата на акатизия при педиатрични пациенти, лекувани с брекспипразол, в краткосрочно, рандомизирано, двойносляпо изпитване е 3,6 % спрямо 2,9 % за пациентите, лекувани с плацебо.

Честотата на акатизия в дългосрочното, отворено изпитване е 5,1 %. Вижте точка 4.4.

Суицидно поведение

В краткосрочно, контролирано изпитване, ТЕАЕ на суицидно поведение е съобщено при 1 участник (0,9 %, несериозно събитие) в групата на лечение с брекспипразол и нито един в групата на плацебо. В дългосрочно, отворено изпитване, ТЕАЕ на суицидно поведение са съобщават за 9 участници (3,1 %). Вижте точка 4.4.

Удължаване на QT интервала

Не са съобщени ТЕАЕ, свързани с удължаване на QT интервала, в изпитванията на шизофрения при юноши. Профилът на безопасност, наблюдаван в юношеската популация, се счита за подобен на наблюдавания при възрастната популация (вж. точка 4.4).

Наддаване на тегло

В краткосрочно, контролирано изпитване процентът на участниците с клинично значимо наддаване на тегло (увеличение ≥ 7 % на телесното тегло спрямо изходното ниво) е 8,2 % в групата, лекувана с брекспипразол, в сравнение с 4,9 % в групата на плацебо. Средното увеличение на теглото от изходното ниво до последното посещение е 0,8 kg при участници, лекувани с брекспипразол и 0,0 kg при участници, лекувани с плацебо. За коригиране към нормалния растеж са получени z-скорове (измервани в стандартни отклонения [SD]), които се нормализират спрямо естествения за деца и юноши растеж чрез сравнения със стандартите на популацията за съответната възраст и пол. Промяна в z-скора $< 0,5$ SD не се счита за клинично значима. В това проучване не е наблюдавана промяна в средния z-скор от изходното ниво до последното посещение при групите, лекувани с брекспипразол и плацебо. 4,5 % от участниците на брекспипразол и 3,9 % от участниците на плацебо са имали увеличение на z-скора за телесно тегло, коригиран според възрастта и пола, с поне 0,5 SD спрямо изходното ниво. ТЕАЕ за наддаване на тегло се съобщава при 1,7 % от всички пациенти в групата на брекспипразол в сравнение с 3,4 % от пациентите в групата на плацебо. Вижте точка 4.4.

В дългосрочното, отворено изпитване процентът на участниците с клинично значимо наддаване на тегло (увеличение ≥ 7 % на телесното тегло спрямо изходното ниво) при всяко посещение е 47,3 % в групата, лекувана с брекспипразол. Средната промяна в z-скора от изходното ниво до последното посещение е 0,00 SD за телесно тегло, докато 21,8 % от пациентите са имали увеличение на z-скора за телесно тегло, коригиран според възрастта и пола, с поне 0,5 SD спрямо изходното ниво. ТЕАЕ на наддаване на тегло са наблюдавани при 10,9 % от участниците, докато ТЕАЕ на повишен апетит, повишен ИТМ и увеличена обиколка на талията, са съобщени съответно при двама, един и един участници.

Пролактин

В краткосрочното изпитване не са съобщени нежелани реакции, възникнали в хода на лечението, свързани с повишен пролактин. Честотата на повишаване на пролактина $> 1 \times \text{ULN}$ в групата на брекспипразол от 2 mg до 4 mg е 26,8 % при жени *спрямо* 6,3 % в групата на плацебо и 24,5 % при мъже *спрямо* 6 % в групата на плацебо. В дългосрочното изпитване 2,0 % от участниците съобщават за ТЕАЕ за повишен пролактин в кръвта и 0,7 % от участниците съобщават за ТЕАЕ на хиперпролактинемия. Вижте точка 4.4.

Невролептичен малигнен синдром

В изпитванията на шизофрения при юноши не са съобщавани ТЕАЕ, свързани с НМС. Профилът на безопасност, наблюдаван в юношеската популация, се счита за подобен на наблюдавания във възрастната популация (вж. точка 4.4).

Гадене

В изпитвания на шизофрения при юноши са съобщавани ТЕАЕ за гадене. Профилът на безопасност, наблюдаван в юношеската популация, се счита за подобен на наблюдавания във възрастната популация.

Сънливост, включително седация и хиперсомния

В краткосрочно проучване честотата на свързаните със сънливост ТЕАЕ (седация, сънливост, хиперсомния) е 7,3% в групата на брекспипразол 2-4 mg в сравнение с 6,7% в групата на плацебо. В дългосрочно, открито изпитване, честотата на свързаните със сънливост ТЕАЕ (седация, сънливост, хиперсомния) е 12,6 %. Тези ТЕАЕ са били леки до умерени по тежест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Веднага след предозиране може да са от полза извършването на стомашна промивка и лечение с еметик. В случай на предозиране трябва да се направи електрокардиограма и, ако е налице удължаване на QT интервала, трябва да се започне сърдечно наблюдение.

В останалите случаи овладяването на предозирането трябва да се съсредоточи върху поддържаща терапия, поддържане на дихателните пътища свободни, оксигенация и вентилация и овладяване на симптомите. Медицинското наблюдение и проследяване отблизо трябва да продължи, докато пациентът се възстанови.

Перорално активен въглен и сорбитол (50 g/240 ml), приложени един час след поглъщане на 2 mg перорална доза брекспипразол, намаляват C_{max} и AUC на брекспипразол съответно с около 5 % до 23 % и 31 % до 39 %. Въпреки това има недостатъчно информация за терапевтичния потенциал на активния въглен при лечението на предозиране с брекспипразол.

Въпреки че липсва информация за ефекта на хемодиализата при лечението на предозиране с брекспипразол, малко вероятно е хемодиализата да е полезна при овладяването на предозиране, тъй като брекспипразол се свързва в голяма степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код N05AX16

Механизъм на действие

Брекспипразол е атипично антипсихотично средство. Смята се, че фармакологията на брекспипразол се медира от модулаторната активност на серотониновата и допаминовата система като се комбинира парциален агонизъм спрямо серотониновите 5-HT_{1A} и допаминовите D₂ рецептори с антагонизъм към серотониновите 5-HT_{2A} рецептори, с подобен висок афинитет към всички тези рецептори (K_i: от 0,1 nM до 0,5 nM). Брекспипразол показва също антагонизъм към норадренергичните α_{1B/2C} рецептори с афинитет в същия субнаномоларен K_i диапазон (K_i: от 0,2 nM до 0,6 nM).

Фармакодинамични ефекти

Влиянията на генетичните вариации върху фармакодинамичните отговори на брекспипразол не са изследвани.

Ефекти върху QT интервала

Ефектите на брекспипразол върху удължаването на QT интервала са оценени при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство. В общия анализ брекспипразол не удължава QT_c интервала до клинично значима степен след терапевтични и супратерапевтични дози (4 mg/ден; n = 62 или 12 mg/ден; n = 53) и не се наблюдава връзка между концентрациите на брекспипразол и удължаването на QT_c интервала.

Анализите на подгрупата от задълбоченото изпитване по отношение на QT_c интервала предполагат, че удължаването на QT_c интервала е по-голямо при жените, отколкото при мъжете. В групата на брекспипразол 4 mg/ден максималната плацебо-коригирана средна промяна на QT_{CI} интервала спрямо изходното ниво е 5,2 ms (90 % ДИ: 1,5, 8,9) при мъжете (n = 48) и 15,0 ms (90 % ДИ: 7,7., 22,3) при жените (n = 14) 6 часа след прилагане. В групата на брекспипразол 12 mg/ден максималната плацебо-коригирана средна промяна на QT_{CI} интервала спрямо изходното ниво е 2,9 ms (90 % ДИ: -1,2, 6,9) при мъжете (n = 40) 12 часа след дозиране и 10,4 ms (90 % ДИ: 2,7., 18,2) при жените (n = 13) 24 часа след прилагане. По-малкият брой жени, отколкото мъже, включени в проучването не позволява да се направят категорични заключения.

Клинична ефикасност

Възрастни:

Ефикасността и безопасността на брекспипразол за лечението на възрастни с шизофрения са проучени в две многонационални и едно регионално (Япония) 6-седмични, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с фиксирана доза (изпитвания от 1 до 3), едно многонационално, 6-седмично, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване с променлива доза, с активен референтен продукт (кветиапин) (изпитване 4) и едно многонационално, плацебо-контролирано, 52-седмично изпитване за поддържане на ефикасност (изпитване 5). Изпитванията включват 2 690 пациенти на възраст от 18 години до 65 години.

В изпитвания 1, 2 и 3 брекспипразол се титрира както е описано в точка 4.2 с 1 mg за 4 дни, последвани от 2 mg на дни от 5 до 7. На ден 8 дозата се увеличава до 4 mg за някои от рамената на лечение.

Краткосрочни изпитвания

В трите краткосрочни изпитвания с фиксирана доза (изпитвания 1, 2 и 3) участниците се рандомизират да получават брекспипразол 2 mg веднъж дневно, 4 mg веднъж дневно или плацебо.

Изпитване 4 оценява ефикасността, безопасността и поносимостта на брекспипразол в гъвкав дозов диапазон от 2 mg/ден до 4 mg/ден и от 400 mg до 800 mg кветиапин с удължено освобождаване (XR) за анализ на чувствителността. В краткосрочните изпитвания първичната крайна точка за ефикасност се определя като средна промяна от изходното ниво до седмица 6 в общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), многоелементен въпросник, съставен от пет фактора за оценка на позитивни симптоми, негативни симптоми, дезорганизирани мисли, неконтролируема враждебност/възбуда и тревожност/депресия.

Основната вторична крайна точка в изпитвания 1, 2 и 4 е Клинично общо впечатление за тежестта на заболяването (Clinical Global Impression of Severity, CGI-S) за шизофрения, 7-точкова скала за оценка от клиницист на тежестта на заболяването. CGI-S се оценява и в изпитвания 3 и 5 като вторична крайна точка.

Ефектите на брекспипразол се оценяват също с редица предварително определени вторични крайни точки: специфичните аспекти на симптомите на шизофрения (скор по позитивна подскала на PANSS, скор по негативна подскала на PANSS, скор по компонент на възбуда (PEC) на PANSS, фактори на Marder на PANSS за позитивни, негативни, дезорганизиращи мисли, неконтролируема враждебност/възбуда и тревожност/депресия) и анализи на отговор (определени като 30 % подобрене в общия скор по PANSS в сравнение с изходното ниво или скор 1 (много голямо подобрене) или 2 (голямо подобрене) на CGI-I).

Ефикасност се демонстрира в изпитване 1 както за брекспипразол 2 mg/ден, така и за 4 mg/ден, и се репликира в изпитване 2 само за брекспипразол 4 mg/ден, а в изпитване 3 – само за брекспипразол 2 mg/ден.

В изпитването с променлива доза 4, на седмица 6 участниците в групата на лечение с брекспипразол имат значително по-голямо подобрене на общия скор по PANSS, отколкото участниците в групата на плацебо, въпреки че разликата на седмица 6 не достига статистическа значимост за анализ на първичната ефикасност ($p = 0,0560$; вж. таблица 2). В същото изпитване активният референтен продукт, кветиапин XR, се добавя само за анализ на чувствителността, отделно от плацебо.

Таблица 2: Резултати за първична ефикасност в 6-седмичните изпитвания при шизофрения

Изпитване	Група на лечение	n	Измерител за първична ефикасност: PANSS			
			Среден скор на изходно ниво (CO)	НМК средна промяна от изходно ниво (CG)	НМК средна разлика ^{a, б} (95 % ДИ)	p-стойност
1	Брекспипразол (2 mg/ден)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Брекспипразол (4 mg/ден)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006
	Плацебо	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Брекспипразол (2 mg/ден)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Брекспипразол (4 mg/ден)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Плацебо	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Брекспипразол (2 mg/ден)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Брекспипразол (4 mg/ден)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Плацебо	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Брекспипразол (от 2 mg/ден до 4 mg/ден)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2, 0,1)	0,0560
	Плацебо	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

CO Стандартно отклонение

CG Стандартна грешка

Средно НМК Средно на най-малките квадрати

ДИ Доверителен интервал

* Лечение със статистически значимо превъзходство спрямо плацебо

- а Разлика (брекспипразол минус плацебо) в средната промяна на най-малките квадрати от изходно ниво на седмица 6
- б Средната разлика НМК, 95 % ДИ и р-стойностите произлизат от MMRM (модел със смесени ефекти за повтарящи се измервания) анализ, както следва: фиксирани ефекти на място, лечение, посещение и взаимодействие лечение чрез посещения, с изходно ниво и взаимодействие изходно ниво чрез посещение като ковариати. Използва се неструктурирана матрична структура вариация-ковариация.

Първичният статистически анализ се извършва с помощта на MMRM модел с MAR (липсващо на случаен принцип) приписване. Резултатите от анализ на чувствителността с използване на многократно приписване (PMI) на база плацебо си съответстват с тези на първичния анализ.

Резултатите за (основния) вторичния показател за резултат и допълнителните крайни точки подкрепят първичната крайна точка.

В изпитване 1 статистически значимо по-голямо подобрене на CGI-S, основният измерител за вторична ефикасност, на седмица 6 се демонстрира и за 2 mg/ден, и за 4 mg/ден в сравнение с групите на плацебо. Поради йерархията на тестване по-голямото подобрене на CGI-S, демонстрирано и за 2 mg/ден, и за 4 mg/ден, може да се счита само за подкрепящо за изпитванията 2, 3 и 4 (вж. таблица 3).

Таблица 3: Основни резултати за вторична ефикасност в 6-седмичните изпитвания при шизофрения

Изпитване	Група на лечение	n	Основен измерител за вторична ефикасност: CGI-S			
			Среден скор на изходно ниво (СО)	НМК средна промяна от изходно ниво (СГ)	НМК средна разлика ^а (95 % ДИ)	р-стойност
1	Брекспипразол (2 mg/ден)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Брекспипразол (4 mg/ден)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Плацебо	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Брекспипразол (2 mg/ден)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Брекспипразол (4 mg/ден)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Плацебо	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Брекспипразол (2 mg/ден)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Брекспипразол (4 mg/ден)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Плацебо	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Брекспипразол* (от 2 mg/ден до 4 mg/ден) ^б	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Плацебо	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

СО Стандартно отклонение

СГ Стандартна грешка

Средно НМК Средно на най-малките квадрати

ДИ Доверителен интервал

* Лечение със статистически значимо превъзходство спрямо плацебо

а	Разлика (брекспипразол минус плацебо) в средната промяна на най-малките квадрати от изходно ниво на седмица 6
б	Средна доза 3,5 mg/ден

Изпитване за поддържане на ефикасност

В изпитване 5 – дългосрочно изпитване, разработено за оценка на поддържането на ефекта на брекспипразол чрез оценка на забавянето във времето на неизбежния рецидив на шизофрения, пациентите с шизофрения, които се повлияват от лечение с брекспипразол от 1 mg/ден до 4 mg/ден, се стабилизират в продължение на 12 седмици до 36 седмици, след което се рандомизират по двойнослеп начин да продължат лечението със стабилизиращата доза брекспипразол (n = 96) или да получават плацебо (n = 104) за 52 седмици или до поява на рецидив.

В първичния анализ на времето до неизбежния рецидив пациентите на брекспипразол показват значително по-дълъг период от време до рецидив в сравнение с пациентите на плацебо ($p < 0,0001$). На седмица 52 брекспипразол (13,5 %) намалява риска от неизбежен рецидив със 71 % в сравнение с плацебо (38,5 %). По време на стабилизацията брекспипразол подобрява клиничната симптоматика (както е оценено чрез PANSS, CGI-S и CGI-I [ковариационен анализ – ANCOVA – с последно проведено пренесено наблюдение – LOCF]) и функционирането (както е оценено от Обща оценка на функционирането (Global Assessment of Functioning (GAF) [ANCOVA LOCF])). Тези подобрения се поддържат по време на 52-седмичната двойнослеп фаза на поддържане при пациенти на брекспипразол, докато пациентите, рандомизирани на плацебо, показват влошаване на скората по PANSS, CGI-S и CGI-I, и оценките по GAF [ANCOVA LOCF]). Брекспипразол поддържа контрол на симптомите и функционирането в сравнение с плацебо.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на брекспипразол при лечението на педиатрични пациенти с шизофрения са проучени в едно 6-седмично, рандомизирано, двойнослепо и плацебо-контролирано изпитване (изпитване 6) и дългосрочно, 24-месечно отворено изпитване. Краткосрочното изпитване включва 110 пациенти, рандомизирани на брекспипразол, 101 пациенти – на арипипразол за чувствителност на анализа и 104 пациенти – на плацебо със средна възраст 15 години.

В краткосрочното изпитване (изпитване 6) пациентите са получавали или брекспипразол от 2 до 4 mg/ден, арипипразол 10 до 20 mg/ден, или плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е дефинирана като средната промяна от изходното ниво до седмица 6 в общите скорове по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS).

Брекспипразол от 2 до 4 mg/ден и арипипразол показват статистически значими подобрения в средната промяна спрямо изходното ниво в общия скор по PANSS в сравнение с плацебо.

Завършени анализи от дългосрочно изпитване с гъвкави дози брекспипразол от 1 до 4 mg/ден показват поддържано подобрение на симптомите в общия скор по PANSS от изходното ниво до месец 24.

Таблица 4: Резултати за първична ефикасност в 6-седмично изпитване на шизофрения при педиатрични пациенти

<u>Изпитване</u>	<u>Група на лечение</u>	<u>n</u>	<u>Измерител за първична ефикасност: PANSS</u>			
			<u>Среден скор на изходно ниво (CO)</u>	<u>НМК средна промяна от изходно ниво (CG)</u>	<u>НМК средна разлика^a (95 % ДИ)</u>	<u>p-стойност</u>
<u>6</u>	<u>Брекспипразол (2 mg/ден до 4 mg/ден)*</u>	<u>110</u>	<u>101,06 (14,87)</u>	<u>-22,75 (1,49)</u>	<u>-5,33 (-9,55, -1,10)</u>	<u>0,0136</u>
	<u>Арипипразол (10 mg/ден до 20 mg/ден)</u>	<u>101</u>	<u>101,03 (13,08)</u>	<u>-23,95 (1,57)</u>	<u>-6,53 (-10,8, -2,21)</u>	<u>0,0032</u>
	<u>Плацебо</u>	<u>103^б</u>	<u>102,17 (16,30)</u>	<u>-17,42 (1,58)</u>	<u>==</u>	<u>==</u>

CO Стандартно отклонение

CG Стандартна грешка

Средно НМК Средно на най-малките квадрати

ДИ Доверителен интервал

* Лечение със статистически значимо превъзходство спрямо плацебо

a Разлика (брекспипразол минус плацебо) в средната промяна на най-малките квадрати от изходно ниво на седмица 6

б Проба за ефикасност включва лекувани пациенти, които имат оценка за ефикасност на изходно ниво и поне 1 оценка за ефикасност след изходното ниво чрез общ скор по PANSS

Освен това, фармакокинетичният/фармакодинамичен анализ се счита, че подкрепя сравнението на данните за клинична ефикасност между юноши и възрастни с шизофрения.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Брекспипразол се абсорбира след приложение на таблетката, като пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 4,0 часа след приложение на единична доза; абсолютната перорална бионаличност на таблетната лекарствена форма е 95,1 %. Концентрации на брекспипразол в стационарно състояние се постигат в рамките на 10 дни до 12 дни на прилагане. Приложението на 4 mg брекспипразол таблетка със стандартна храна, богата на мазнини, не повлиява значително C_{max} или AUC на брекспипразол. След приложение на единична доза и многократно приложение веднъж дневно, експозицията на брекспипразол (C_{max} и AUC) се увеличава пропорционално на приложената доза. Въз основа на *in vivo* проучвания брекспипразол не е нито субстрат, нито инхибитор на ефлуксните транспортери като множествена лекарствена резистентност (MDR) 1 (P-gp) и BCRP.

Разпределение

Обемът на разпределение на брекспипразол след интравенозно приложение е висок ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), което сочи екстраваскуларно разпределение. Брекспипразол се свързва в голяма степен с плазмените протеини (над 99 %), серумния албумин и $\alpha 1$ -киселия гликопротеин, като неговото свързване с протеини не се повлиява от бъбречно или чернодробно увреждане. Въз основа на резултатите от *in vitro* проучвания свързването на брекспипразол с протеини не се повлиява от варфарин, диазепам и дигитоксин.

Биотрансформация

Въз основа на *in vitro* проучвания за метаболизма с използване на рекомбинантен човешки цитохром P450, метаболизмът на брекспипразол показва, че той се метаболитизира главно чрез CYP3A4 и CYP2D6, водейки до образуване на оксидативни метаболити. Въз основа на *in vitro* данни брекспипразол показва малка или липса на инхибиране на други CYP450 изозими. *In vivo* метаболизмът на брекспипразол се метаболитизира главно чрез CYP3A4 и CYP2D6, водейки до образуването на оксидативни метаболити, като само един метаболит, DM-3411, присъства в плазмата с повече от 10 % плазмена експозиция.

В стационарно състояние DM-3411 представлява от 23,1 % до 47,7 % от експозицията на брекспипразол (AUC) в плазмата. Трябва да се отбележи, че *in vivo* предклинични проучвания показват, че при клинично значими плазмени експозиции на брекспипразол експозициите в мозъка на DM-3411 са под границата на откриване. Следователно се счита, че DM-3411 не допринася за терапевтичните ефекти на брекспипразол.

Елиминиране

След единична перорална доза на [¹⁴C]-маркиран брекспипразол, приблизително 24,6 % и 46 % от приложената радиоактивност се възстановява съответно в урината и фекалиите. По-малко от 1 % брекспипразол като непроменен се екскретира в урината и приблизително 14 % от пероралната доза се възстановява без промяна във фекалиите. Привидният перорален клирънс на брекспипразол таблетка след приложение веднъж дневно е 19,8 (± 11,4) ml/h/kg. След многократно приложение на брекспипразол веднъж дневно, терминалният полуживот на брекспипразол и неговия основен метаболит, DM-3411, е съответно 91,4 часа и 85,7 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на брекспипразол е пропорционална на дозата и инвариантна по отношение на времето след единична доза (от 0,2 mg до 8 mg) и многократно прилагане (от 0,5 mg до 4 mg) веднъж дневно.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст

След приложение на единична доза брекспипразол (2 mg), пациентите в старческа възраст (над 65 години) показват сходна системна експозиция на брекспипразол (C_{max} и AUC) в сравнение с възрастните пациенти (на възраст от 18 години до 45 години; вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол

Популационна ФК оценка идентифицира пола като статистически значима ковариата. Експозицията (AUC) на брекспипразол при жените се очаква да е 25 % по-висока, отколкото при мъжете (вж. точка 4.8).

Раса

Въпреки че не е проведено конкретно фармакокинетично проучване, популационна фармакокинетична оценка не открива доказателства за клинично значими, свързани с раса разлики във фармакокинетиката на брекспипразол.

CYP2D6 генотип

Популационна фармакокинетична оценка показва, че бавните CYP2D6 метаболитизатори имат 47 % по-голяма експозиция на брекспипразол в сравнение с бързите метаболитизатори (вж. точка 4.2).

Тютюнопушене

Въз основа на проучвания, използващи човешки чернодробни ензими *in vitro*, брекспипразол не е субстрат за CYP1A2. Следователно тютюнопушенето не трябва да оказва ефект върху

фармакокинетиката на брекспипразол.

Бъбречно увреждане

При участници ($n = 10$) с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/мин), AUC на перорален брекспипразол (3 mg единична доза) се увеличава с 68 % в сравнение със съответстващи здрави участници, докато неговата C_{max} не се променя. При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $CL_{cr} < 60$ ml/минута) максималната препоръчителна доза се намалява до 3 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При участници ($n = 22$) с различна степен на чернодробно увреждане (клас А, В и С по Child-Pugh), AUC на перорален брекспипразол (2 mg единична доза) в сравнение със съответстващи здрави участници се увеличава с 24 % при леко чернодробно увреждане, с 60 % при умерено чернодробно увреждане и не се променя при тежко чернодробно увреждане. При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (клас В и С по Child-Pugh) максималната препоръчителна доза се намалява до 3 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

ФК проучване с многократни дози (0,5, 1, 2, 3 или 4 mg/ден) е проведено при 24 педиатрични пациенти на възраст от 13 до 17 години. Популационният ФК анализ показва, че системната експозиция (C_{max} и AUC) на брекспипразол при педиатрични пациенти (13 до 17 години) е сравнима с тази при възрастни пациенти в дозовия диапазон от 0,5 до 4 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни наблюдаваните ефекти са свързани главно със засиленото фармакологично действие на брекспипразол. Не могат да се установят граници на безопасност въз основа на AUC_{0-24} ч при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) от 4 mg/ден както при женските, така и при мъжките плъхове и маймуни.

Сърдечносъдова токсичност

След перорално приложение брекспипразол понижава кръвното налягане и удължава QT интервала във фармакологично проучване за безопасност при мъжки кучета в съзнание, в проучвания за токсичност при многократно прилагане при мъжки и женски маймуни и в проучване за токсичност при ювенилни мъжки и женски кучета. Ефектът на брекспипразол за понижаване на кръвното налягане се приписва на очакваното блокиране на α_1 -адренорецепторите в периферните кръвоносни съдове.

Генотоксичност, канцерогенност

Брекспипразол не показва генотоксичен потенциал в проучвания *in vitro* и *in vivo* при клинично значими експозиции. Брекспипразол, приложен перорално, не увеличава честотата на тумори в 2-годишно проучване за канцерогенност при мъжки и женски плъхове и мъжки мишки при експозиции до 4,4 пъти и 3,1 пъти над MRHD. При женски мишки се наблюдава увеличена честота на аденокарцином на млечната жлеза и аденосквамозен карцином, и аденом в *pars distalis* на хипофизната жлеза при сходна или дори по-ниска клинично значима експозиция; тези медиранни от пролактин ендокринни тумори се наблюдават и при гризачи при използване на други антипсихотици, като тяхната клинична значимост е неизвестна.

Репродуктивна токсичност

След перорално приложение, брекспипразол не влияе на фертилитата при мъжките плъхове, но удължава диеструса и намалява фертилитета при женски плъхове при сходни или дори по-ниски нива на експозиции, отколкото клинично постигнатите при MRHD. Значително увеличени предимплантационни загуби се наблюдават при нива до 4,1 пъти над клиничната

експозиция при MRHD. В проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие брекспипразол не е тератогенен при третиране перорално плъхове до нива на експозиция (въз основа на данни при плъхове, които не са бременни), клинично постигнати при MRHD. При зайци се наблюдават вертебрални малформации при 3 фетуса от 2 котила при токсични за майката перорални дози брекспипразол, които съответстват на експозиция, приблизително 16,5 пъти по-голяма от клиничната експозиция при MRHD.

Забавен растеж, физическо развитие и влошена жизнеспособност на потомството се наблюдават при токсични за майката дози брекспипразол в проучване за токсичност за пре-/постнаталното развитие при перорално приложение при плъхове.

След перорално приложение при бременни плъхове, пренос на брекспипразол във фетуса и млякото се демонстрира при концентрации, които обикновено са сравними с нивата, наблюдавани в кръвта на майката.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Брекспипразол е много устойчив и много биоаккумулиращ, но не е токсичен за околната среда: опасение може да представлява възможното обогатяване на сухоземните хранителни вериги с брекспипразол (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат
Пречистена вода

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E 464)
Талк (E 553b)
Титанов диоксид (E 171)

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, червен, черен)

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, червен)

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт)

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, червен)

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (червен, черен)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

RXULTI 0,25 mg и 0,5 mg филмирани таблетки

28 филмирани таблетки в блистери от алуминий/PVC.

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

10, 28 или 56 филмирани таблетки в блистери от алуминий/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg и 4 mg филмирани таблетки

28 или 56 филмирани таблетки в блистери от алуминий/PVC.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/001 (28 филмирани таблетки)

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/002 (28 филмирани таблетки)

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/003 (10 филмирани таблетки)

EU/1/18/1294/004 (28 филмирани таблетки)

EU/1/18/1294/008 (56 филмирани таблетки)

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/005 (28 филмирани таблетки)

EU/1/18/1294/009 (56 филмирани таблетки)

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/006 (28 филмирани таблетки)

EU/1/18/1294/010 (56 филмирани таблетки)

RXULTI 4 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1294/007 (28 филмирани таблетки)

EU/1/18/1294/011 (56 филмирани таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2018 г

Дата на последно подновяване: 26 май 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,25 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1294/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 0,25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1294/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 1 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 1 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 2 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 2 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 3 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 3 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 4 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg брекспипразол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

RXULTI 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RXULTI 4 mg филмирани таблетки
брекспипразол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки
RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки
RXULTI 1 mg филмирани таблетки
RXULTI 2 mg филмирани таблетки
RXULTI 3 mg филмирани таблетки
RXULTI 4 mg филмирани таблетки
брекспипразол (brexpiprazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява RXULTI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RXULTI
3. Как да приемате RXULTI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RXULTI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RXULTI и за какво се използва

RXULTI съдържа активното вещество брекспипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици.

Използва се за лечение на шизофрения при пациенти - възрастни и юноши, на възраст 13 и повече години – заболяване, което се характеризира със симптоми като чуване, виждане или усещане на несъществуващи неща, подозрителност, несвързан говор и поведенческо и емоционално изравняване. Хората с това заболяване могат също да се чувстват депресирани, да изпитват вина, тревожност или напрегнатост.

RXULTI може да помогне за контрола на тези симптоми и да предотврати рецидив при продължаване на лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете RXULTI

Не приемайте RXULTI

- ако сте алергични към брекспипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар веднага, ако:

- имате комбинация от повишена температура, изпотяване, учестено дишане, мускулна скованост, замаяност или сънливост (може да са признаци на невролептичен малигнен синдром);

- мислите или чувствате, че ще се самонараните или самоубиете. Мисли и опити за самоубийство са по-вероятни в началото на лечението;
- или семейството Ви/болногледачът Ви, забележи, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.
- изпитвате затруднение при преглъщане;
- имате или сте имали нисък брой бели кръвни клетки и имате повишена температура или някакъв друг признак на инфекция. Такъв например може да е случаят, ако други лекарства са понижили броя на Вашите бели кръвни клетки в миналото. Вашият лекар редовно ще изследва броя на белите кръвни клетки в кръвта Ви, за да сведе до минимум риска от заболявания, наречени левкопения, неутропения и агранулоцитоза. Важно е редовно да се изследва кръвта Ви, тъй като това може да е фатално. Вашият лекар незабавно ще спре лечението, ако броят на белите кръвни клетки в кръвта Ви е прекалено нисък.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете RXULTI или по време на лечението, ако имате

- или сте имали сърдечни проблеми или анамнеза за инсулт, особено ако знаете, че имате други рискови фактори за инсулт.
- деменция (загуба на памет и други умствени способности), особено ако сте в старческа възраст.
- неравномерно сърцебиене или ако някой друг от семейството Ви има анамнеза за неравномерно сърцебиене (в това число така нареченото удължаване на QT интервала, което се вижда при ЕКГ). Информирайте Вашия лекар, ако приемате някакви други лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала.
- нарушен електролитен баланс (проблеми с количеството на соли във Вашата кръв).
- или сте имали ниско или високо кръвно налягане.
- кръвни съсиреци или някой от Вашето семейство е имал в миналото кръвни съсиреци, тъй като лекарствата за шизофрения са свързвани с образуване на кръвни съсиреци.
- или сте имали замаяност при изправяне поради рязко спадане на кръвното налягане, което може да доведе до припадък.
- или сте имали проблеми с движенията, наречени екстрапирамидни симптоми (ЕПС), в миналото. Те могат да включват конвулсивни движения, спазми, безпокойство или забавени движения.
- някога сте изпитвали или започнете да изпитвате безпокойство или невъзможност да стоите на едно място. Тези симптоми могат да се появят скоро след започване на лечението. Говорете с Вашия лекар, ако това се случи.
- диабет или рискови фактори за диабет (например затлъстяване или някой от Вашето семейство има диабет). Вашият лекар ще проверява редовно кръвната Ви захар, тъй като тя може да се повиши от това лекарство. Признаците на високи нива на кръвна захар са прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит и чувство на слабост.
- в миналото сте имали гърчове (припадъци) или епилепсия.
- някога сте вдишвали храна, стомашна киселина или слюнка в белите дробове, причиняващи заболяване, наречено аспирационна пневмония.
- повишени нива на хормона пролактин или имате тумор на хипофизната жлеза.

Наддаване на тегло

Това лекарство може да причини значително повишаване на теглото, което може да повлияе на здравето Ви. Затова Вашият лекар редовно ще проверява теглото Ви и нивото на мазнини в кръвта.

Телесна температура

Докато приемате RXULTI, трябва да избягвате състояния на прегряване или дехидратация. Не прекалявайте със спортване и пийте много вода.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се приема от деца на възраст под 13 години. Безопасността и ефективността при тези пациенти не са оценени.

Други лекарства и RXULTI

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

RXULTI може да увеличи ефекта на лекарства, използвани за понижаване на кръвното налягане. Кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарство, за да контролирате Вашето кръвно налягане.

При прием на RXULTI заедно с някои лекарства може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на RXULTI или другите лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните лекарства:

- лекарства за корекция на сърдечен ритъм (като хинидин),
- антидепресанти или билкови средства за лечение на депресия и тревожност (като флуоксетин, пароксетин, жълт кантарион),
- противогъбични лекарства (като итраконазол),
- кетоназол (използван за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол),
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекции (като ритонавир),
- антиконвулсанти за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенобарбитал),
- антибиотици за лечение на бактериални инфекции (като кларитромицин),
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (като рифампицин),
- лекарства от рода на моксифлоксацин (антибиотик), за които е известно, че удължават QT интервала (важен показател на Вашата сърдечна функция в електрокардиограма [ЕКГ]),
- лекарства, променящи концентрациите на солите във Вашия организъм (причиняващи така наречения електролитен дисбаланс), например отводняващи таблетки като фуросемид, бендрофлуметиазид.
- лекарства, повишаващи нивото на ензим, наречен креатин фосфокиназа (СРК), например лекарства, известни като статини, например симвастатин, за понижаване на нивата на холестерол в кръвта Ви,
- лекарства, оказващи ефект на централната нервна система, като кодеин (потискащо кашлицата лекарство) или морфин (използван за лечение на силна болка).

RXULTI с храна и алкохол

RXULTI може да се приема със или без храна. Алкохолът трябва да се избягва, тъй като може да повлияе на начина на действие на това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се препоръчва прием на RXULTI по време на бременност. Ако сте в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате RXULTI. При бебета, чиито майки са приемали това лекарство през последните три месеца от бременността, могат да се появят следните симптоми: треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, безпокойство, проблеми с дишането и затруднено хранене. Ако Вашето бебе получи някой от тези симптоми, трябва да се свържете с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате

RXULTI. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето дете.

Шофиране и работа с машини

Има вероятност това лекарство да повлияе на Вашата способност за шофиране и работа с машини. Уверете се, че не изпитвате замаяност или сънливост, преди да шофирате или работите с машини. Не шофирайте и не работете с инструменти и машини, докато не установите дали това лекарство Ви влияе неблагоприятно.

RXULTI съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да започнете приема на това лекарство.

3. Как да приемате RXULTI

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарството ще Ви се дава с увеличаващи се дози, както следва:

При възрастни:

- през първите 4 дни приемайте по една филмирана таблетка 1 mg дневно,
- от ден 5 до ден 7 приемайте по две филмирани таблетки 1 mg дневно,
- от ден 8 нататък приемайте по една филмирана таблетка дневно с концентрацията, която Ви е предписал Вашия лекар.

При педиатрични пациенти:

- през първите 4 дни приемайте по една филмирана таблетка от 0,5 mg дневно,
- от ден 5 до ден 7 приемайте по една филмирана таблетка от 1 mg дневно,
- от ден 8 нататък приемайте по една филмирана таблетка с концентрацията, която Ви е предписал Вашият лекар всеки ден.

Вашият лекар обаче може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза максимум до 4 mg веднъж дневно.

Няма значение дали ще приемате лекарството със или без храна.

Ако приемате друго лекарство за лечение на шизофрения преди да започнете да приемате RXULTI, Вашият лекар ще реши дали да спрете постепенно или веднага приема на другото лекарство и как да коригира дозата на RXULTI. Вашият лекар ще Ви информира и как да действате, ако преминавате от RXULTI към друго лекарство.

Пациенти с бъбречни проблеми

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да коригира дозата на това лекарство.

Пациенти с чернодробни проблеми

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да коригира дозата на това лекарство.

Ако сте приели повече от необходимата доза RXULTI

Ако сте приели повече от предписаната доза RXULTI, свържете се веднага с Вашия лекар или отидете във Вашата местна болница. Не забравяйте да вземете опаковката на лекарството със себе си, за да е ясно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете RXULTI

Ако сте пропуснали да приемете доза, вземете я веднага щом си спомните. Ако обаче е наближило времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и продължете да

приемате лекарството както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако пропуснете две или повече дози, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на RXULTI

Ако спрете да приемате това лекарство, ще загубите ефекта от него. Дори и да се чувствате по-добре, не променяйте и не спирайте приема на дневната доза RXULTI, освен ако Вашият лекар не Ви е казал, тъй като симптомите Ви могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По време на лечението е възможно да получите следните сериозни нежелани реакции, които изискват спешна медицинска намеса.

Кажете на Вашия лекар **веднага**, ако имате:

- мисли и усещане, че ще се нараните или самоубиете, или опит за самоубийство (*нечеста нежелана реакция* – може да засегне до 1 на 100 души).
- комбинация от повишена температура, изпотяване, мускулна скованост и замаяност или сънливост. Това могат да са признаци на т.нар. невролептичен малигнен синдром (не е известно колко хора са засегнати).
- неравномерно сърцебиене, което може да се дължи на аномални нервни импулси в сърцето, отклонения при изследване на сърцето (ЕКГ), удължаване на QT интервала – не е известно колко хора са засегнати.
- симптоми, свързани с кръвни съсиреци във вените, по-специално на краката (симптомите включват оток, болка и зачервяване на крака), които по кръвоносните съдове могат да достигнат белите дробове, като причинят болка в гърдите и затруднено дишане (*нечеста нежелана реакция* – може да засегне до 1 на 100 души).

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- по време на кръвни изследвания Вашият лекар може да открие по-високи количества пролактин в кръвта Ви.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- обрив,
- наддаване на тегло,
- акатизия (неприятно чувство на вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение),
- замаяност,
- треперене,
- сънливост,
- диария,
- гадене,
- болка в горната част на корема,
- болка в гърба,
- болка в ръцете или краката, или и двете,
- по време на кръвни изследвания Вашият лекар може да открие по-високи нива на креатин киназа (наричана също креатин фосфокиназа) в кръвта Ви (ензим, важен за функцията на мускулите).

Нечести нежелани реакции (възможно е да засегнат до 1 на 100 души):

- алергична реакция (например оток на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, копривна треска),
- паркинсонизъм - заболяване с много различни симптоми, които включват намалени или забавени движения, забавен мисловен процес, конвулсии при сгъване на крайниците (ригидност тип „зъбно колело“), влачене на краката, треперене, намалена или липсваща промяна в изражението на лицето, скованост на мускулите, лигавене,
- замаяност при изправяне поради рязко спадане на кръвното налягане, което може да доведе до припадък,
- кашлица,
- зъбен кариес,
- отделяне на газове,
- болка в мускулите,
- повишено кръвно налягане,
- по време на кръвни изследвания Вашият лекар може да открие по-високи количества триглицериди в кръвта Ви,
- по време на кръвни изследвания Вашият лекар може да открие повишени нива на чернодробни ензими.

Други нежелани реакции (не е известно колко хора са засегнати):

- гърчове,
 - мускулна слабост, болезненост или болка, в частност, ако по същото време не се чувствате добре, имате висока температура или тъмна урина. Те могат да са причинени от неестествен разпад на мускулите, което може да е животозастрашаващо и води до бъбречни проблеми (заболяване, наречено рабдомиолиза),
 - симптоми на отнемане при новородени бебета, ако майката е приемала това лекарство по време на бременността,
 - неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението за извършване на действие, което може да навреди на Вас или на другите, и може да включва:
 - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви,
 - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
 - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
 - неконтролируемо преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
- Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RXULTI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържат RXULTI филмирани таблетки

- Активно(и) вещество(а): брекспипразол
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,25 mg брекспипразол.
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg брекспипразол.
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg брекспипразол.
Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg брекспипразол.
Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg брекспипразол.
Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg брекспипразол.

- Други съставки:

Ядро на таблетката:

лактоза монохидрат, (вижте точка 2 „RXULTI съдържа лактоза“), царевично нишесте, микрокристална целулоза, частично заместена хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, пречистена вода.

Таблетна обвивка:

хипромелоза (E 464), талк (E 553b), титанов диоксид (E 171)

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, червен, черен)

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, червен)

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт)

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (жълт, черен)

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

Железен оксид (E 172) (червен, черен)

Как изглеждат RXULTI филмирани таблетки и какво съдържа опаковката

RXULTI 0,25 mg филмирани таблетки

Светлокафяви, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 0.25 от едната страна.

RXULTI 0,5 mg филмирани таблетки

Светлооранжеви, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 0.5 от едната страна.

RXULTI 1 mg филмирани таблетки

Светложълти, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 1 от едната страна.

RXULTI 2 mg филмирани таблетки

Светлозелени, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 2 от едната страна.

RXULTI 3 mg филмирани таблетки

Светлолилави, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 3 от едната страна.

RXULTI 4 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, с диаметър 6 mm, леко изпъкнали и със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение BRX и 4 от едната страна.

RXULTI филмирани таблетки се предлагат в блистери от алуминий/PVC, съдържащи 10, 28 или 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Дания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Portugal

Lundbeck 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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.