

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,25 mg brekspipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 48,2 mg laktoosia (monohydraattina).

### RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg brekspipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 47,9 mg laktoosia (monohydraattina).

### RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg brekspipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 47,4 mg laktoosia (monohydraattina).

### RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg brekspipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46,4 mg laktoosia (monohydraattina).

### RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg brekspipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45,4 mg laktoosia (monohydraattina).

### RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg brekspiratsolia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 44,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteiset tabletit

### RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanruskea, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”0.25”.

### RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanoranssi, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”0.5”.

### RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”1”.

### RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvihreä, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”2”.

### RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanvioletti, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”3”.

### RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”4”.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

RXULTI on tarkoitettu aikuisten skitsofrenian hoitoon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Brekspiratsolin suositeltu aloitusannos on 1 mg kerran vuorokaudessa päivinä 1–4.

Suosittelun tavoiteannos on 2–4 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaan hoitovasteen ja sietokyvyn perusteella brekspipratsoliannosta voidaan säätää 2 mg:aan kerran vuorokaudessa päivinä 5–7 ja sen jälkeen 4 mg:aan päivänä 8.

Suurin suositeltu vuorokausiannos on 4 mg.

#### *Hoidon vaihtaminen muista psykoosilääkkeistä brekspipratsoliin*

Vaihdettaessa hoito muista psykoosilääkkeistä brekspipratsoliin asteittaista ristiin säätämistä on harkittava, lopettamalla aiempi hoito asteittain samaan aikaan kun brekspipratsolihoito aloitetaan.

#### *Hoidon vaihtaminen brekspipratsolista muihin psykoosilääkkeisiin*

Vaihdettaessa hoito brekspipratsolista muihin psykoosilääkkeisiin, asteittaista ristiin titraamista ei tarvita. Uusi psykoosilääke aloitetaan pienimmällä annoksella samalla kun brekspipratsolin anto lopetetaan. On otettava huomioon, että brekspipratsolin pitoisuus plasmassa vähenee asteittain ja se on poistunut täysin 1–2 viikossa.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat*

Brekspipratsolin turvallisuutta ja tehoa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden skitsofrenian hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Ei ole mahdollista antaa ohjeita tehokkaasta/turvallisesta vähimmäisannoksesta tässä potilasryhmässä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suosittelun enimmäisannos potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, on pienempi, 3 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Suosittelun enimmäisannos potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child-Pughin pistemäärä  $\geq 7$ ), on pienempi, 3 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

#### *Hitaat CYP2D6-metaboloijat*

Annoksen muuttaminen siten, että suositeltu annos puolitetaan, on tarpeen potilaille, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia. Annoksen lisämuutokset neljäsosaan suositellusta annoksesta ovat tarpeen potilaille, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2D6-metaboloijia, ja jotka käyttävät voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### *Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi*

Annosta on muutettava potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä/indusioijia tai voimakkaita CYP2D6:n estäjiä. Jos CYP3A4:n estäjän/indusioijan tai CYP2D6:n estäjän käyttö keskeytetään, annostus voi olla tarpeen palauttaa alkuperäiselle annostasolle (ks. kohta 4.5). Mikäli RXULTI-valmisteen annoksen muuttamisesta huolimatta ilmenee haittavaikutuksia, samanaikaisen RXULTI-valmisteen ja CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjän käytön tarpeellisuus on arvioitava uudelleen.

### **Taulukko 1: RXULTI-annoksen muuttaminen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia, ja jotka käyttävät samanaikaisesti CYP:n estäjiä**

<b>Tekijät</b>	<b>Muutettu annos</b>
<b>Hitaat CYP2D6-metaboloijat</b>	
Tiedossa olevat hitaat CYP2D6-metaboloijat	Anna puolet suositellusta annoksesta
Tiedossa olevat hitaat CYP2D6-metaboloijat, jotka käyttävät voimakkaita/kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä	Anna neljäsosa suositellusta annoksesta
<b>Potilaat, jotka käyttävät CYP2D6:n estäjiä ja/tai CYP3A4:n estäjiä</b>	
Voimakkaat CYP2D6:n estäjät	Anna puolet suositellusta annoksesta
Voimakkaat CYP3A4:n estäjät	Anna puolet suositellusta annoksesta
Voimakkaat/kohtalaiset CYP2D6:n estäjät sekä	Anna neljäsosa suositellusta annoksesta

#### CYP3A4:n indusioijia käyttävät potilaat

Jos brekspipratsolia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n indusioijien (esim. rifampisiinin) kanssa potilaalla, jonka brekspipratsolihoito on vakautettu, brekspipratsolin päivittäisannos pitää nostaa kaksinkertaiseksi 1-2 viikon kuluessa ja edelleen enintään kolme kertaa suositellun päivittäisen annoksen suuruiseksi kliinisen vasteen mukaisesti. Kahdesti vuorokaudessa toteutettava brekspipratsolin anto on suositeltavaa, koska anto kerran vuorokaudessa saa aikaan suuren huippu- ja pohjapitoisuuksien välisen vaihtelun (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n indusioijien vaikutus on aikariippuvaista, ja maksimaalisen vaikutuksen saavuttamiseen saattaa kulua vähintään 2 viikkoa käytön aloittamisesta. Vastaavasti lopettamisen yhteydessä CYP3A4:n induktiovaikutuksen häviämiseen saattaa kulua ainakin 2 viikkoa.

#### *Pediatriset potilaat*

Brekspipratsolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Psykoosilääkityksen aikana potilaan kliinisen tilan paraneminen saattaa alkaa vasta useiden päivien tai muutaman viikon kuluttua. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin koko tämän jakson ajan.

#### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Itsetuhoisen käyttäytymisen esiintyminen liittyy olennaisesti psykoosisairauksiin ja mielialahäiriöihin. Joissakin tapauksissa sitä on raportoitu pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai vaihtamisen jälkeen, myös brekspipratsolilla hoidettaessa (ks. kohta 4.8). Riskiryhmään kuuluvia potilaita on seurattava tarkoin psykoosilääkehoidon aikana.

#### Kardiovaskulaariset häiriöt

Brekspipratsolin käyttöä ei ole arvioitu potilailla, joilla on sydäninfarkti/iskeeminen sydänsairaus tai kliinisesti merkittävä kardiovaskulaarinen sairaus, koska nämä potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista.

Brekspipratsolia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus (sairaushistoriassa sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta tai johtumishäiriöitä), aivoverisuonisairaus, hypotensiolle altistava tila (kuivuminen, hypovolemia ja verenpainetta laskevien lääkevalmisteiden käyttö) tai verenpainetauti (mukaan lukien nopeasti voimistunut tai maligni hypertensio).

#### QT-ajan pidentyminen

QT-ajan pidentymistä voi kehittyä psykoosilääkkeillä hoidetuilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vain muutamia ei-vakavia QT-ajan pidentymisiä brekspipratsolia käytettäessä. Varovaisuutta on noudatettava, kun brekspipratsolia määrätään potilaille, joilla on todettu kardiovaskulaarinen sairaus, QT-ajan pidentymistä suvussa tai elektrolyyttitasapainon häiriö, ja

käytettäessä sitä samanaikaisesti muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat pidentää QT-aikaa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

### Laskimotukos

Laskimotukoksia on raportoitu psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Koska psykoosilääkkeillä hoidettavilla potilailla on usein hankinnaisia laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen brekspipratsolihoidon aloittamista sekä hoidon aikana, ja niitä ehkäiseviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

### Ortostaattinen hypotensio ja pyörtyminen

Ortostaattiseen hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia voivat olla heitehuimaus, pyörtyys ja takykardia. Yleisesti ottaen nämä riskit ovat suurimmillaan psykoosilääkehoidon alussa ja annoksen nostamisen aikana. Potilaat, joilla on kuivumista, hypovolemiaa, verenpainetta alentava lääkehoito, ollut kardiovaskulaarinen sairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, iskemia tai johtumishäiriöitä) tai aivoverisuonisairaus, sekä potilaat, jotka eivät aiemmin ole saaneet psykoosilääkehoitoa ovat suuremmassa riskissä saada näitä haittavaikutuksia (esim. iäkkäät) tai hypotensiosta johtuvia komplikaatioita. Näille potilaille on harkittava pienempää aloitusannosta ja hitaampaa titrausta. Ortostaattisia elintoimintoja on seurattava (ks. kohta 4.2).

### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS)

Henkeäuhkaavasta pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (NMS) on raportoitu psykoosilääkehoidon yhteydessä. Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän klinisiä oireita ovat korkea kuume, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan vaihtelu ja autonomisen hermoston epävakaus (epäsäännöllinen sydämensyke tai verenpaineen epävakaus, takykardia, voimakas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita merkkejä voivat olla kohonnut kreatiinifosfokinaasiarvo, myoglobiuria (rhabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Brekspipratsolihoito on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalle kehittyy pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä ja oireita tai hänelle nousee selittämätön korkea kuume ilman muita pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän klinisiä ilmenemismuotoja.

### Ekstrapyramidaalioireet (EPS)

Ekstrapyramidaalioireet (mukaan lukien akuutti dystonia) ovat psykoosilääkkeiden tunnettuja luokkavaikutuksia. Brekspipratsolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on sairaushistoriassa ekstrapyramidaalioireita.

### Tardiivi dyskinesia

Mahdollisesti kumoutumattomien, tahdosta riippumattomien dyskineettisten liikkeiden oireyhtymä voi kehittyä psykoosilääkehoitoa saavilla potilailla. Vaikka tämän oireyhtymän prevalenssi vaikuttaa olevan korkein iäkkäillä, erityisesti iäkkäillä naisilla, prevalenssiestimaattien perusteella on mahdotonta ennustaa psykoosilääkehoidon alussa, keille potilaille oireyhtymä kehittyy todennäköisimmin. Jos brekspipratsolihoidon aikana ilmaantuu tardiivin dyskinesian merkkejä ja oireita, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista. Nämä oireet voivat vaikeutua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon lopettamisen jälkeen.

### Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset

Joidenkin psykoosilääkkeiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa oli iäkkäitä dementiaa sairastavia potilaita, aivoverenkiertoon kohdistuvien haittavaikutusten (aivohaverit ja ohimenevät iskeemiset kohtaukset) esiintymistiheys, mukaan lukien kuolemantapaukset, oli korkeampi lumelääkehoitoa saaneisiin tutkittaviin verrattuna.

### Dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat iäkkäät

Breksipratsolia ei ole tutkittu iäkkäillä dementiaa sairastavilla potilailla. Sitä ei suositella dementiaa sairastavien iäkkäiden hoitoon suuremmasta kokonaiskuolleisuuden riskistä johtuen.

### Hyperglykemia ja diabetes

Toisen polven psykoosilääkkeillä hoidetuilla potilailla on raportoitu hyperglykemiaa, joka on joskus ollut erittäin voimakasta ja johon on voinut liittyä ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeille komplikaatioille mahdollisesti altistavia riskitekijöitä ovat mm. ylipaino ja suvussa esiintyvä diabetes.

Millä tahansa psykoosilääkkeillä, mukaan lukien breksipratsolilla, hoidettavia potilaita on tarkkailtava hyperglykemiaan liittyvien merkkien ja oireiden varalta (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). Plasman paastoglukoosi on arvioitava ennen psykoosilääkehoidon aloittamista tai pian sen aloittamisen jälkeen. Pitkäkestoisen hoidon aikana plasman glukoosipitoisuutta on seurattava säännöllisesti sokeritasapainon heikkenemisen varalta.

### Painonnousu ja dyslipidemia

Psykoosilääkkeisiin, myös breksipratsoliin, liittyy metabolisia muutoksia, kuten painonnousu ja dyslipidemia. Painonnousun lisääntynyttä esiintyvyyttä on havaittu pidempikestoisen breksipratsoliin hoidon myötä (ks. kohta 4.8). Hoidon alussa on arvioitava lipidiprofiili. Painon ja lipidiprofiilin kliinistä seuranta suositellaan hoidon aikana.

### Kouristuskohtaukset

Breksipratsolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut kouristuskohtauksia tai muita sairauksia, jotka mahdollisesti madaltavat kouristuskynnystä.

### Kehon lämpötilan säätely

Psykoosilääkkeiden käyttöön on liittynyt häiriöitä elimistön kyvyssä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä breksipratsolia potilaille, jotka altistuvat elimistön ydinlämpötilan nousua edistävälle olosuhteille. Näitä ovat mm. raskas liikunta, altistuminen erittäin korkeille lämpötiloille, samanaikainen hoito antikolinergisesti vaikuttavilla lääkeaineilla tai altistuminen kuivumiselle.

### Dysfagia

Ruokatorven dysmotiliteettia ja aspiraatiota on esiintynyt psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä. Breksipratsolia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aspiraatiokeuhkokuumeen riski.

### Impulssikontrollin häiriöt

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt impulssikontrollin häiriö, sen riski voi olla tavallista suurempi ja heitä on seurattava tarkasti. On huomattava, että vaikeudet yllykkeiden hallinnassa voivat liittyä taustalla olevaan sairauteen.

### Leukopenia, neutropenia ja agranulosytoosi

Leukopeniaa, neutropeniaa ja agranulosytoosia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu psykoosilääkehoidon aikana. Mahdollisia leukopenian tai neutropenian riskitekijöitä ovat aiemmin todettu matala valkosolujen määrä ja aiempi lääkkeen aiheuttama leukopenia tai neutropenia. Niiden potilaiden, joiden valkosolujen määrä on pieni tai aiempi lääke on aiheuttanut leukopenian tai neutropenian, verisolujen määrää on seurattava tiheästi ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Breksipratsolihoito on keskeytettävä ensimmäisen valkosolujen määrän vähentymisen merkin ilmaantuessa, jos siihen ei ole muita selittäviä tekijöitä. Neutropeniaa sairastavia potilaita on seurattava huolellisesti kuumeen tai muiden infektion oireiden tai merkkien varalta ja heitä on

hoidettava viipymättä, mikäli näitä oireita tai merkkejä ilmenee. Vaikea-asteista neutropeniaa (absoluuttinen neutrofiilien määrä  $< 1\,000/\text{mm}^3$ ) sairastavien potilaiden brekspipratsolihoito on keskeytettävä ja heidän valkosolujensa määrää on seurattava toipumiseen saakka.

#### Prolaktiini

Brekspipratsoli voi nostaa prolaktiinipitoisuuksia. Brekspipratsolihoitoon liittyvä kohoaminen on yleensä lievää ja voi vähentyä hoidon aikana. Joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikutus voi kuitenkin jatkua hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

#### Laktoosi

RXULTI kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Brekspipratsoli metaboloituu pääasiassa CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien välityksellä.

#### Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus brekspipratsoliin

##### *CYP3A4:n estäjät*

Ketokonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan), joka on voimakas CYP3A4:n estäjä, samanaikainen anto 2 mg:n suun kautta otetun brekspipratsolin kerta-annoksen kanssa lisäsi brekspipratsolin AUC-arvoa 97 %:lla, mutta ei muuttanut  $C_{\max}$ -pitoisuutta. Yhteisvaikutustutkimusten tulosten perusteella brekspipratsolin annoksen puolittamista suositellaan, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri ja klaritromysiini) kanssa.

##### *CYP3A4:n induktorit*

Rifampisiinin (600 mg kahdesti vuorokaudessa 12 vuorokauden ajan), joka on voimakas CYP3A4:n induktori, samanaikainen anto 4 mg:n suun kautta otetun brekspipratsolin kerta-annoksen kanssa vähensi brekspipratsolin  $C_{\max}$ -pitoisuutta noin 31 % ja AUC-arvoa noin 73 %. Mikäli brekspipratsolia käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiinin) kanssa, brekspipratsolin päivittäinen kokonaisannostarve nousee noin kolminkertaiseksi suositeltuun päivittäiseen annokseen nähden (ks. kohta 4.2).

Annostelu kerran vuorokaudessa samanaikaisen CYP3A4-induktorien annon kanssa johtaa suureen huippu- ja pohjapitoisuuksien väliseen vaihteluun. Tämän vuoksi anto kahdesti vuorokaudessa on suositeltavaa.

##### *CYP2D6:n estäjät*

Suun kautta otetun 2 mg:n brekspipratsolin kerta-annoksen samanaikainen anto kinidiinin (324 mg/vrk 7 vuorokauden ajan) kanssa, joka on voimakas CYP2D6:n estäjä, lisäsi brekspipratsolin AUC-arvoa 94 %, mutta ei muuttanut  $C_{\max}$ -pitoisuutta. Yhteisvaikutustutkimusten tulosten perusteella brekspipratsolin annoksen puolittamista suositellaan, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (kinidiini, paroksetiini ja fluoksetiini) kanssa.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, jotka saavat sekä CYP3A4:n että CYP2D6:n estäjiä, tai hitailla CYP2D6-metaboloijilla, jotka saavat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, brekspipratsolin pitoisuus voi kasvaa 4-5 -kertaiseksi. Annoksen muuttamista neljäsosaan suositellusta annoksesta suositellaan näille potilaille (ks. kohta 4.2).

#### Brekspipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

*In vitro* -tutkimusten tulosten perusteella brekspipratsoli ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti



merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat sytokromi P450 -entsyymien kautta. Brekspipratsoli ei vaikuta sellaisten lääkevalmisteiden imeytymiseen, jotka ovat rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP)- ja P-glykoproteiini (P-gp) -transportterien substraatteja.

Varovaisuutta on noudatettava, jos brekspipratsolia annetaan samanaikaisesti QT-aikaan tai elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

Jos brekspipratsolia annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään lisäävän kreatiinifosfokinaasiarvoa (CPK), on huomioitava mahdollinen brekspipratsolin additiivinen vaikutus CPK:n nousuun.

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Brekspipratsolin farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista ei ole tällä hetkellä saatavilla tietoa.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sitä käytettäväksi muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Brekspipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun sitä käytetään yhdessä alkoholin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat päällekkäisiä haittavaikutuksia, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Brekspipratsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa, tai tieto on vähäistä. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Brekspipratsolin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Psykoosilääkkeille, myös brekspipratsolille, kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voivat vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö brekspipratsoli tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet brekspipratsolin ja sen metaboliittien erittyvän rottien rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko brekspipratsolihoito, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Brekspipratsolin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole arvioitu. Eläinkokeissa on havaittu naaraiden hedelmällisyyden vähentymistä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Brekspipratsolilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn johtuen sen keskushermostoon kohdistuvista vaikutuksista, kuten sedaatiosta ja heitehuimauksesta, jotka ovat yleisiä lääkkeen haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin havaittuja lääkkeen haittavaikutuksia olivat akatisia (5,6 %) ja painonnousu (3,9 %).

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla on esitetty taulukko brekspiratsolihoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheyksistä. Taulukko perustuu lyhytkestoissa lumelääkekontrolloiduissa vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin haittavaikutuksiin ja kun käytettiin terapeutisesti oleellisia annoksia (2-4 mg).

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja seuraavien esiintyvyyksien mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Ihottuma	Angioedeema Urtikaria Kasvojen turvotus	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Painonnousu		
<b>Psykkiset häiriöt</b>			Itsemurhayritys Itsetuhoiset ajatukset	
<b>Hermosto</b>		Akatisia Heitehuimaus Vapina Sedaatio	Parkinsonismi	Kouristus-kohtaukset Pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä (NMS)
<b>Sydän</b>				Pidentynyt QT-aika EKG:ssa
<b>Verisuonisto</b>			Laskimo-tromboembolia (ml. keuhko-embolia ja syvä laskimo-tromboosi) Ortostaattinen hypotensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Yskä	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		Ripuli Pahoinvointi Ylävatsakipu	Hammaskaries Ilmavaivat	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Selkäkipu Kipu raajoissa	Lihaskipu	Rabdomyolyyysi

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>				Vastasyntyneen lääkeainevieroitus-oireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Tutkimukset</b>	Veren prolaktiiniarvon nousu <sup>1</sup>	Veren kreatiini-fosfokinaasiarvon nousu	Verenpaineen nousu Veren triglyseridiarvon nousu Maksaentsyymi-arvojen nousu	

<sup>1</sup> Veren prolaktiiniarvon nousun luokittelu perustuu mahdollisen kliinisen oleellisuuden (Potentially Clinically Relevant, PCR) kriteereihin:  $> 1 \times$  viitearvojen yläraja.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Ekstrapyramidaalioireet (EPS)*

Akatisia oli yleisimmin raportoitu ekstrapyramidaalioireisiin liittyvä haittavaikutus brekspipratsolia 2-4 mg/vrk saaneiden ryhmässä (5,6 %); lumelääkettä saaneiden ryhmässä sitä esiintyi 4,5 %:lla. Seuraavaksi yleisin oli vapina (2,7 %; lumelääkettä saaneilla 1,2 %). Muita ekstrapyramidaalioireisiin liittyviä lääkkeen haittavaikutuksia esiintyi lyhytkestoissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa seuraavilla esiintymistiheyksillä: dyskinesia (0,4 %), ekstrapyramidaalinen häiriö (1,8 %) ja parkinsonismi (0,4 %).

#### *Akatisia*

Kiinteää annosta käyttäneiden tutkimusten perusteella brekspipratsolihoitoa saaneilla potilailla akatisia vaikuttaa olevan annoksesta riippuvaista: Sen esiintyvyys lisääntyi annoksen kasvaessa. Akatisian esiintyvyys oli 3,0 % brekspipratsolia 1 mg/vrk saaneiden ryhmässä, 4,6 % brekspipratsolia 2 mg/vrk saaneiden ryhmässä ja 6,5 % brekspipratsolia 4 mg/vrk saaneiden ryhmässä. Lumelääkeryhmässä esiintyvyys oli 5,2 %. Akatisian esiintymistiheys lyhytkestoissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa (5,4 %) oli samanlainen kuin pitkäkestoissa, avoimissa tutkimuksissa (5,7 %).

#### *Itsetuhoisuus*

Lyhytkestoissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa brekspipratsolia saaneiden ryhmissä raportoitiin itsetuhoisuuteen liittyviä, hoitoon liittyviä haittatapahtumia 8 tutkittavalla (0,5 %) (2 vakavaa tapahtumaa, joista 1 johti keskeytykseen tutkimuksesta). Lumelääkeryhmässä niitä raportoi 3 tutkittavaa (0,4 %, ei vakavia tapahtumia). Pitkäkestoissa avoimissa tutkimuksissa 23 tutkittavaa (1,6 %) raportoi itsetuhoisuuteen liittyneitä hoitoon liittyviä haittatapahtumia. Brekspipratsolin kliinisessä skitsofrenian hoidon kehitysohjelmassa tapahtui yksi itsemurhakuolema, ja tutkijan arvion mukaan se ei liittynyt lääkkeeseen. Tapauksia itsemurhasta ja itsemurhayrityksistä on raportoitu spontaanisti markkinoille tulon jälkeen.

#### *QT-ajan pidentyminen*

Brekspipratsolin lyhytkestoissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa raportoitiin 3 QT-ajan pidentymiseen liittyneitä hoitoon liittyviä haittatapahtumia 2-4 mg saaneiden ryhmissä (0,3 %) ja 3 lumelääkettä saaneiden ryhmässä (0,5 %). Hoitoon liittyvien haittatapahtumien esiintymistiheys pitkäkestoissa tutkimuksissa oli samanlainen kuin lyhytkestoissa tutkimuksissa.

Brekspipratsolin QT-aikaan kohdistuvia vaikutuksia terapeuttisilla (4 mg) ja supraterapeuttisilla (12 mg) annoksilla arvioitiin skitsofreniaa tai skitsoaffectiivista häiriötä sairastavilla tutkittavilla satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja positiivikontrolloidussa (moksifloksasiini), rinnakkaisryhmissä toteutetussa tutkimuksessa. Tämän tutkimuksen alaryhmien analyysi viittasi siihen, että QT<sub>c</sub>-aika pidentyi naistutkittavilla enemmän kuin miestutkittavilla (ks. kohta 5.1).

### *Painonnousu*

Lyhytkestoisissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla ilmeni kliinisesti merkittävää painonnousua (vähintään 7 %:n kehonpainon lisäys lähtötilanteeseen nähden) oli 9,1 % brekspiratsolia 2-4 mg/vrk saaneiden ryhmässä ja 3,8 % lumelääkeryhmässä. Pitkäkestoisissa, avoimessa tutkimuksessa niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla millä tahansa käynnillä ilmeni kliinisesti merkittävää painonnousua (vähintään 7 %:n kehonpainon lisäys lähtötilanteeseen nähden) oli 20,7 %. Tutkittavista 0,4 % keskeytti tutkimuksen painonnousun takia. Tutkittavilla, joilla paino nousi vähintään 7 % lähtötilanteeseen nähden, paino nousi ajan myötä siten, että keskimääräinen painonnousu oli jopa 10,2 kg viikolla 52. Keskimääräinen kokonaispainonnousu brekspiratsoliryhmässä oli 2,1 kg pitkäkestoisen, avoimen tutkimuksen viikolla 52.

### *Prolaktiini*

Veren prolaktiiniarvon nousun esiintymistiheys oli 0,9 % brekspiratsolia 2-4 mg saaneessa ryhmässä ja 0,5 % lumelääkeryhmässä lyhytkestoisissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa. Prolaktiiniarvon nousun esiintymistiheys lyhytkestoisissa tutkimuksissa oli korkeampi naisilla (1,5 %) kuin miehillä (0,60 %). Prolaktiiniarvon kohoamista yli  $1 \times$  viitearvojen ylärajan esiintyi 2-4 mg brekspiratsolia saaneiden ryhmässä 13,7 %:lla naisista ja 11,1 %:lla miehistä. Lumelääkettä saaneilla naisilla esiintymistiheys oli 6,4 % ja miehillä 10,3 %.

### *Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä*

Hengenvaarallisesta pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (NMS) on raportoitu brekspiratsolihoitoon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

### *Pahoinvointi*

Pahoinvoinnin esiintymistiheys 2-4 mg brekspiratsolia saaneessa ryhmässä oli keskimäärin 2,3 % lyhytkestoisissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Lumelääkettä saaneilla esiintymistiheys oli 2,0 %. Oksentelun esiintymistiheys oli 1,0 % brekspiratsolihoitoa saaneessa ryhmässä ja 1,2 % lumelääkeryhmässä.

Sukupuolierojen osalta lyhytkestoisissa tutkimuksissa brekspiratsolihoitoa saaneilla tutkittavilla pahoinvointia havaittiin esiintyvän enemmän naisilla (4,8 %) kuin miehillä (2,8 %), samoin kuin oksenteluakin (4,6 % naisilla; 1,4 % miehillä). Lumelääkettä saaneilla pahoinvointia esiintyi 2,8 % miehistä ja 3,2 % naisista. Oksentelua lumelääkettä saaneilla oli 3,0 % miehistä ja 2,6 % naisista (ks. kohta 5.2).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Vatsahuuhtelu ja emeettihoito voi olla hyödyllinen välittömästi yliannostuksen jälkeen. Yliannostuksen sattuessa pitää ottaa sydänsähkökäyrä. Jos QT-aika on pidentynyt, sydämen toimintaa on seurattava.

Muilta osin yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, happihoito ja ventilaatio, sekä oireiden hoitoon. Huolellista lääketieteellistä seurantaa ja tarkkailua pitää jatkaa potilaan toipumiseen asti.

Suun kautta otettava aktiivihiili ja sorbitoli (50 g / 240 ml), jotka annettiin yksi tunti 2 mg:n suun kautta otetun brekspiratsoliannoksen jälkeen, vähensivät brekspiratsolin  $C_{\max}$ -pitoisuutta 5–23 % ja AUC-arvoa 31–39 %. Aktiivihiilen terapeuttisesta potentiaalista brekspiratsolin yliannostuksen hoidossa ei kuitenkaan ole olemassa tarpeeksi tietoa.

Hemodialyysin vaikutuksista brekspipratsolin yliannostuksen hoidossa ei ole tutkimustietoa. Hemodialyysistä ei kuitenkaan todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa, koska brekspipratsoli sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi N05AX16

#### Vaikutusmekanismi

Brekspipratsoli on toisen polven antipsykoottinen lääkeaine. Brekspipratsolin farmakologian uskotaan välittyvän serotoniini- ja dopamiinijärjestelmissä tapahtuvan modulatorisen aktiivisuuden kautta, jossa yhdistyvät osittainen agonistinen aktiivisuus serotonergisissä 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreissa ja dopaminergisissä D<sub>2</sub>-reseptoreissa sekä antagonistinen aktiivisuus serotonergisissä 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreissa. Affiniteetti on yhtä voimakasta kaikissa näissä reseptoreissa (K<sub>i</sub>: 0,1-0,5 nM). Brekspipratsolilla on myös havaittu antagonistista aktiivisuutta noradrenergisissä α<sub>1B/2C</sub>-reseptoreissa. Affiniteetti on samalla subnanomolaarisella K<sub>i</sub>-alueella (K<sub>i</sub>: 0,2-0,6 nM).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Geneettisen vaihtelun vaikutuksia brekspipratsolin farmakodynaamisille vasteille ei ole tutkittu.

#### *Vaikutukset QT-aikaan*

Brekspipratsolin vaikutuksia QT-aikaan arvioitiin skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastavilla potilailla. Kokonaisanalyysissä brekspipratsoli ei pidentänyt QT<sub>c</sub>-aikaa kliinisesti merkittävästi terapeuttisten (4 mg/vrk; n = 62) ja supratherapeuttisten (12 mg/vrk; n = 53) annosten jälkeen. Brekspipratsolin pitoisuuksien ja QT<sub>c</sub>-ajan pidentymisen välillä ei havaittu korrelaatiota.

Perusteellisen QT<sub>c</sub>-tutkimuksen alaryhmien analyysi viittaa siihen, että QT<sub>c</sub>-ajan piteneminen oli suurempaa naistutkittavilla kuin miestutkittavilla. Brekspipratsolia 4 mg/vrk saaneiden ryhmässä maksimaalinen keskimääräinen lumekorjattu QT<sub>cl</sub>-ajan muutos oli 5,2 ms (90 %:n luottamusväli: 1,5 - 8,9) miehillä (n = 48) ja 15,0 ms (90 %:n luottamusväli: 7,7 - 22,3) naisilla (n = 14) 6 tunnin kuluttua annosta. Brekspipratsolia 12 mg/vrk saaneiden ryhmässä maksimaalinen keskimääräinen lumekorjattu QT<sub>cl</sub>-ajan muutos oli 2,9 ms (90 %:n luottamusväli: -1,2 - 6,9) miehillä (n = 40) 12 tunnin kuluttua annosta ja 10,4 ms (90 %:n luottamusväli: 2,7 - 18,2) naisilla (n = 13) 24 tunnin kuluttua annosta. Koska tutkimukseen tuli mukaan pienempi määrä naistutkittavia kuin miestutkittavia, tarkkojen johtopäätösten tekeminen ei ole mahdollista.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Brekspipratsolin tehoa ja turvallisuutta skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoidossa tutkittiin kahdessa monikansallisessa ja yhdessä alueellisessa (Japani) 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, kiinteää annosta käyttäneissä kliinisissä tutkimuksissa (tutkimukset 1–3); yhdessä monikansallisessa 6 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, aktiivista vertailuvalmistetta (ketiapiinia) ja joustavaa annosta käyttäneessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 4); ja yhdessä monikansallisessa, lumelääkekontrolloidussa 52 viikon pituisessa ylläpitohoitotutkimuksessa (tutkimus 5). Tutkimuksissa oli mukana 2 690 iältään 18-65-vuotiaasta potilasta.

Tutkimuksissa 1, 2 ja 3 brekspipratsolia säädettiin kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla: 1 mg 4 päivän ajan, jonka jälkeen 2 mg päivinä 5-7. Päivänä 8 annosta nostettiin 4 mg:aan joissakin hoitoryhmissä.

#### *Lyhytkestoiset tutkimukset*

Kolmessa kiinteää annosta käyttäneessä lyhytkestoisessa tutkimuksessa (tutkimukset 1, 2 ja 3)

tutkittavat satunnaistettiin saamaan brekspipratsolia 2 mg tai 4 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä.

Tutkimuksessa 4 arvioitiin brekspipratsolin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä joustavalla 2–4 mg/vrk:n annosalueella sekä pitkävaikutteista ketiapiinia (XR) 400–800 mg:n annosalueella tehon herkkyyden määrittämiseksi. Lyhytkestoissa tutkimuksissa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 6 positiivisten ja negatiivisten oireiden asteikon (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) kokonaispistemäärissä. Kyseessä on useita osioita sisältävä asteikko, joka koostuu viidestä faktorista, joilla arvioidaan positiivisia oireita, negatiivisia oireita, ajatushäiriöitä, kontrolloimatonta vihamielisyyttä/kiihtyneisyyttä sekä ahdistuneisuutta/masentuneisuutta.

Keskeisenä toissijaisena päätetapahtumana tutkimuksissa 1, 2 ja 4 oli kliininen yleisvaikutelma skitsofrenian vaikeusasteesta (Clinical Global Impression of Severity, CGI-S). Kyseessä on 7 pisteen asteikkokliinikon arviosta sairauden vaikeusasteesta. CGI-S-arviointi tehtiin myös tutkimuksissa 3 ja 5 toissijaisena päätetapahtumana.

Brekspipratsolin vaikutuksia arvioitiin myös useiden ennalta määriteltujen toissijaisten päätetapahtumien avulla: Skitsofrenian oireiden tietytosa-alueet (PANSS-asteikon positiivisten oireiden pistemäärä, PANSS-asteikon negatiivisten oireiden pistemäärä, PANSS-asteikon kiihtymyskomponentin (PEC) pistemäärä, PANSS-asteikon Marderin faktorit eli positiiviset ja negatiiviset oireet, hajanaiset ajatukset, kontrolloimaton vihamielisyys/kiihtyneisyys sekä ahdistuneisuus/masentuneisuus) sekä vasteanalyysi (vasteen määritelmänä oli PANSS-kokonaispistemäärän kohentuminen 30 %:lla lähtötilanteeseen verrattuna tai CGI-I-pistemäärä 1 [erittäin paljon parempi] tai 2 [paljon parempi]).

Teho osoitettiin tutkimuksessa 1 sekä 2 mg/vrk:n että 4 mg/vrk:n brekspipratsoliannoksella; tutkimuksessa 2 vain 4 mg/vrk:n brekspipratsoliannoksella; ja tutkimuksessa 3 vain 2 mg/vrk:n brekspipratsoliannoksella.

Joustavaa annosta käyttäneen tutkimuksen 4 viikolla 6 brekspipratsolihoitoryhmän tutkittavilla PANSS-kokonaispistemäärä kohentui numeerisesti enemmän kuin lumelääkeryhmän tutkittavilla. Ero viikolla 6 ei tosin saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä ensisijaisessa tehon analyysissä ( $p = 0,0560$ ) (ks. taulukko 2). Samassa tutkimuksessa aktiivinen vertailuvalmiste, pitkävaikutteinen ketiapiini, joka oli mukana vain tehon herkkyyden määrittämiseksi, erosi lumelääkkeestä.

**Taulukko 2: Ensisijaiset tehoa koskevat tulokset 6 viikon pituisista skitsofreniatutkimuksista**

Tutkimus	Hoitoryhmä	n	Ensisijainen tehon mittari: PANSS			
			Lähtötilanteen keskimääräinen pistemäärä (SD)	LS-keskiarvon muutos lähtötilanteesta (SE)	LS-keskiarvon ero <sup>a, b</sup> (95 %:n CI)	p-arvo
1	Brekspipratsoli (2 mg/vrk)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brekspipratsoli (4 mg/vrk)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Lumelääke	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brekspipratsoli (2 mg/vrk)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspipratsoli (4 mg/vrk)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Lumelääke	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--

3	Breksipratsoli (2 mg/vrk)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Breksipratsoli (4 mg/vrk)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Lumelääke	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Breksipratsoli (2-4 mg/vrk)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Lumelääke	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD Keskihajonta

SE Keskivirhe

LS-keskiarvo Pienimpien neliösummien keskiarvo

CI Luottamusväli

\* Hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä parempi

a Ero (breksipratsoli miinus lumelääke) pienimpien neliösummien keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta, viikolla 6

b Yksittäisten tutkimusten marginaalikeskiarvot (pienimpien neliösummien keskiarvo), 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot johdettiin sekamallista (MMRM). Mallissa kiinteinä tekijöinä olivat tutkimuskeskus, hoito, käynti ja hoito x käynti -yhteisvaikutus. Kovariaatteina olivat lähtötilanne ja lähtötilanne x käynti yhteisvaikutus. Käytössä oli strukturoimaton kovarianssirakenne.

Ensisijainen tilastollinen analyysi tehtiin käyttäen sekamallia (MMRM) olettaen puuttuvat tiedot satunnaisesti puuttuviksi (MAR, missing at random). Puuttuvien tietojen käsittelyyn liittyvien herkkyysanalyysien tulokset, jossa käytettiin plasebopohjaista moni-imputointia (PMI), olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin kanssa.

(Keskeisen) toissijaisen tulosmuuttujan ja muiden päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisen päätetapahtuman tulosta.

Tutkimuksessa 1 keskeisen toissijaisen tehoa mittaavan tulosmuuttujan, CGI-S:n, tulos viikolla 6 oli kohentunut tilastollisesti merkitsevästi paremmin myös 2 mg/vrk:n ja 4 mg/vrk:n annosten osalta lumelääkettä käyttäneisiin ryhmiin verrattuna. Hierarkkisen testauksen takia CGI-S-mittarin tuloksia sekä 2 mg/vrk:n että 4 mg/vrk:n annosten osalta voidaan pitää ainoastaan tutkimusten 2, 3 ja 4 tuloksia tukevana (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Keskeiset toissijaiset tehoa koskevat tulokset 6 viikon pituisista skitsofreniatutkimuksista**

Tutkimus	Hoitoryhmä	n	Keskeinen toissijainen tehon mittari: CGI-S			
			Lähtötilanteen keskimääräinen pistemäärä (SD)	LS-keskiarvon muutos lähtötilanteesta (SE)	LS-keskiarvon ero <sup>a</sup> (95 %:n CI)	p-arvo
1	Breksipratsoli (2 mg/vrk)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Breksipratsoli (4 mg/vrk)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Lumelääke	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Breksipratsoli (2 mg/vrk)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Breksipratsoli (4 mg/vrk)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Lumelääke	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Breksipratsoli	113	4,80	-0,84	-0,35	0,0308

	(2 mg/vrk)*		(0,78)	(0,11)	(-0,67; -0,03)	
	Breksipratsoli (4 mg/vrk)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Lumelääke	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Breksipratsoli* (2-4 mg/vrk) <sup>b</sup>	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Lumelääke	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD Keskihajonta

SE Keskivirhe

LS-keskiarvo Pienimpien neliösummien keskiarvo

CI Luottamusväli

\* Hoito oli tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä parempi

a Ero (breksipratsoli miinus lumelääke) pienimpien neliösummien keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta, viikolla 6

b Keskimääräinen annos 3,5 mg/vrk

### *Tehon ylläpitoa koskeva tutkimus*

Tutkimus 5 oli pitkäkestoinen tutkimus, jossa arvioitiin breksipratsolin tehon säilymistä. Siinä arvioitiin skitsofrenian relapsiin kuluva aikaa skitsofreniapotilailla, jotka hyötyivät breksipratsolihoitosta 1-4 mg/vrk annoksilla. Näiden potilaiden annos vakautettiin 12-36 viikon aikana. Sen jälkeen potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti joko jatkamaan hoitoa vakiintuneella breksipratsoliannoksella (n = 96) tai saamaan lumelääkettä (n = 104) 52 viikon ajan tai relapsin ilmenemiseen saakka.

Ensisijaisessa analyysissä relapsiin kulunut aika oli merkitsevästi pidempi breksipratsolia käyttäneillä potilailla kuin lumelääkettä saaneilla ( $p < 0,0001$ ). Viikon 52 kohdalla breksipratsoli (13,5 %) vähensi relapsin riskiä 71 %:lla lumelääkkeeseen (38,5 %) verrattuna. Vakautuksen aikana breksipratsoli vähensi kliinistä oireilua (arviointimenetelminä PANSS, CGI-S ja CGI-I [ANCOVA LOCF]) ja paransi toimintakykyä (Global Assessment of Functioning (GAF) -toimintakykymittari [ANCOVA LOCF]). Nämä kohentumiset säilyivät 52 viikon pituisen kaksoissokkoutetun ylläpitovaiheen aikana breksipratsolia saaneilla potilailla, kun taas lumelääkkeelle satunnaistetuilla potilailla PANSS-, CGI-S-, CGI-I- ja GAF-pistemäärät [ANCOVA LOCF] huonontuivat. Breksipratsoli auttoi ylläpitämään oireidenhallintaa ja toimintakykyä lumelääkkeeseen verrattuna.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tehoa ja turvallisuutta koskevat tutkimustulokset breksipratsolin käytöstä 13–17-vuotiaiden pediatrien potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Breksipratsoli imeytyy tabletin annon jälkeen saavuttaen huippupitoisuudet plasmassa 4,0 tunnissa kerta-annoksen jälkeen. Tablettimuodon absoluuttinen oraalinen biologinen hyötöosuus on 95,1 %. Breksipratsolin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 10-12 vuorokaudessa. 4 mg:n breksipratsolitabletin anto normaalin runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei vaikuttanut merkittävästi breksipratsolin huippupitoisuuteen eikä altistukseen. Kerran vuorokaudessa annettavien kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen altistus ( $C_{max}$  ja AUC) breksipratsolille on annosriippuvaista. *In vivo* -tutkimusten perusteella breksipratsoli ei ole effluksitransporttereiden estäjä eikä substraatti (kuten monilääkeresistenssiproteiini 1 (MDR1), P-gp ja BCRP).

### Jakautuminen

Laskimoon annetun breksipratsolin jakaantumistilavuus on korkea ( $1,56 \pm 0,418$  l/kg), ja viittaa



ekstravaskulaariseen jakautumiseen. Brekspipratsoli sitoutuu voimakkaasti (yli 99-prosenttisesti) plasman proteiineihin, seerumin albumiiniin ja  $\alpha$ 1-happamaan glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät vaikuta tähän sitoutumiseen. *In vitro* -tutkimusten tulosten perusteella varfariini, diatsepaami ja digitoksiini eivät vaikuta brekspipratsolin proteiineihin sitoutumiseen.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimuksissa metaboliasta käytettiin rekombinanttia ihmisen sytokromi P450:tä. Brekspipratsolin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2D6:n kautta ja johtaa oksidatiivisten metaboliittien muodostumiseen. *In vitro* -tietojen perusteella brekspipratsoli esti vain vähän tai ei ollenkaan muita CYP450-isoentsyymejä. *In vivo* brekspipratsolin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2D6:n kautta ja johtaa oksidatiivisten metaboliittien muodostukseen. Vain yhden plasmassa esiintyvän metaboliitin, DM-3411:n, osuus ylittää 10 % altistuksesta plasmassa.

Vakaassa tilassa DM-3411:n osuus brekspipratsolialtistuksesta (AUC) plasmassa on 23,1-47,7 %. Prekliiniset *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kliinisesti merkittäväillä brekspipratsolin pitoisuuksilla plasmassa, DM-3411-altistus aivoissa alittaa havaitsemisrajan. DM-3411-metaboliitin ei siten katsota olevan osallinen brekspipratsolin terapeuttisiin vaikutuksiin.

### Eliminaatio

[<sup>14</sup>C]-merkityn brekspipratsolin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 24,6 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 46 % ulosteeseen. Alle 1 % brekspipratsolista erittyi muuttumattomana virtsaan ja noin 14 % muuttumattomana ulosteeseen. Brekspipratsolin näennäinen oraalinen puhdistuma kerran vuorokaudessa tapahtuvan annon jälkeen on 19,8 ( $\pm$  11,4) ml/h/kg. Toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen annosten jälkeen brekspipratsolin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 91,4 tuntia ja sen päämetaboliitin DM-3411:n 85,7 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Brekspipratsolin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen ja ajasta riippumatonta kerta-annoksilla (0,2–8 mg) ja toistuvilla annoksilla (0,5–4 mg) kerran vuorokaudessa annettuna.

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Ikä*

Brekspipratsolin kerta-annoksen (2 mg) jälkeen iäkkäillä tutkittavilla (yli 65-vuotiailla) brekspipratsolin systeeminen altistus ( $C_{max}$  ja AUC) oli samanlaista kuin nuoremmilla aikuisilla (18-45-vuotiailla; ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa sukupuolen havaittiin olevan tilastollisesti merkitsevä kovariaatti. Brekspipratsolialtistuksen (AUC) arvioitiin olevan 25 % korkeampaa naisilla kuin miehillä (ks. kohta 4.8).

#### *Rotu*

Vaikka erityistä farmakokineettistä tutkimusta ei ole tehty, populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu viitteitä kliinisesti merkittävistä rotuun liittyvistä eroista brekspipratsolin farmakokinetiikassa.

#### *CYP2D6:n genotyyppi*

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus osoittaa, että hitailla CYP2D6-metaboloijilla brekspipratsolialtistus on 47 % korkeampaa verrattuna nopeisiin metaboloijiin (ks. kohta 4.2).

#### *Tupakointi*

Ihmisen maksaentsyymeillä *in vitro* tehtyjen tutkimusten perusteella brekspipratsoli ei ole CYP1A2:n substraatti, eikä tupakointi siten oletettavasti vaikuta brekspipratsolin farmakokinetiikkaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkittavilla (n = 10), joilla oli vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $CL_{cr} < 30$  ml/min), suun kautta otetun brekspipratsolin (3 mg:n kerta-annos) AUC-arvo oli 68 % korkeampi kuin vastaavilla terveillä tutkittavilla. Sen huippupitoisuus ei muuttunut. Potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $CL_{cr} < 60$  ml/min), suositeltu enimmäisannos on pienempi, 3 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkittavilla (n = 22), joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokat A, B ja C), suun kautta otetun brekspipratsolin (2 mg:n kerta-annos) AUC-arvo nousi vastaaviin terveisiin tutkittaviin verrattuna 24 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla, 60 % kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla, eikä muuttunut vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat B ja C), suositeltu enimmäisannos on pienempi, 3 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Brekspipratsolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan annostelun aiheuttamaa toksisuustutkimuksissa rotilla ja apinoilla havaitut vaikutukset liittyivät pääasiassa brekspipratsolin liialliseen farmakologiseen vaikutukseen.

Turvallisuusmarginaaleja ei voitu määrittää  $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon perusteella naaras- ja urosrotilla ja apinoilla verrattuna suositeltuun ihmisen enimmäisannokseen (MRHD) 4 mg/vrk.

#### Kardiovaskulaarinen toksisuus

Suun kautta annosteltu brekspipratsoli alensi verenpainetta ja pidensi QT-väliä koiraa- ja apinatutkimuksissa uroksilla ja naarailla. Brekspipratsolin verenpainetta alentava vaikutus liittyy  $\alpha_1$ -adrenoseptoreiden salpaamiseen ääreisverisuonissa.

#### Geenitoksisuus ja karsinogeenisuus

Brekspipratsoli ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa kliinisillä altistustasoilla. Suun kautta annettu brekspipratsoli ei lisännyt kasvaimien ilmaantuvuutta 2 vuoden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa uros- ja naarasrotilla ja uroshiirillä altistuksilla, jotka vastasivat 4,4- ja 3,1-kertaista altistusta verrattuna suositeltuun ihmisen enimmäisannokseen nähden. Naarashiirillä havaittiin maitorauhasen adenokarsinooman ja adeno-okasolukarsinooman sekä aivolisäkkeen pars distalis -adenooman esiintyvyyden kohoamista vastaavilla tai jopa pienemmillä kliinisesti merkittäväillä altistuksilla. Näitä prolaktiinivälitteisiä endokriinikasvaimia havaittiin myös jyrsijöillä, jotka saivat muita psykoosilääkkeitä. Niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Lisääntymistoksisuus

Suun kautta annosteltu brekspipratsoli ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, mutta pidensi kiimatonta aikaa ja vähensi hedelmällisyyttä naarasrotilla altistustasoilla, jotka vastasivat tai olivat jopa pienempiä kuin ihmisen maksimialtistustasot. Kohtuun kiinnittymistä edeltävät keskenmenot lisääntyvät pitoisuuksilla, jotka vastasivat 4,1-kertaista altistusta verrattuna ihmisen enimmäisannokseen. Alkioiden ja sikiöiden kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa brekspipratsoli ei ollut teratogeeninen suun kautta annosteltuna ihmisen enimmäisannosta vastaavilla altistustasoilla (perustuen ei-raskaana olevien rottien tietoihin). Suun kautta brekspipratsolia saaneilla kaneilla havaittiin nikamien epämuodostumia kahden poikueen kolmella sikiöllä emotoksisilla annoksilla, jotka vastasivat noin 16,5-kertaista altistusta suositeltuun ihmisen enimmäisannokseen nähden.

Kasvun ja fyysisen kehityksen viivästymistä ja heikentynyttä jälkeläisten elinkykyisyyttä havaittiin emotoksisilla brekspipratsolin annoksilla pre-/postnataalisen kehitystoksisuuden tutkimuksessa rotilla, jotka saivat brekspipratsolia suun kautta.

Suun kautta annon jälkeen tiineillä olevilla rotilla brekspipratsolia siirtyi sikiöön ja maitoon pitoisuuksina, jotka olivat verrattavissa emon veressä havaittuihin pitoisuuksiin.

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Brekspipratsoli on erittäin pysyvä ja ympäristön kannalta erittäin biokertyvä, mutta ei toksinen; brekspipratsoli saattaa rikastua ruokaketjuihin (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Puhdistettu vesi

#### Tabletin päällyste

Hypromelloosi  
Talkki  
Titaanidioksidi

*RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Rautaoksidi E 172 (keltainen, punainen, musta)

*RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Rautaoksidi E 172 (keltainen, punainen)

*RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Rautaoksidi E 172 (keltainen)

*RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Rautaoksidi E 172 (keltainen, musta)

*RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit*  
Rautaoksidi E 172 (punainen, musta)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
28 kalvopäällysteistä tablettia alumiini/PVC-läpipainopakkauksissa.

RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
10 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia alumiini/PVC-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa ympäristöriskin (ks. kohta 5.3).  
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/001 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/002 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/003 (10 kalvopäällysteiset tabletit)  
EU/1/18/1294/004 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/005 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/006 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/18/1294/007 (28 kalvopäällysteiset tabletit)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 heinäkuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,25 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1294/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 0,25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1294/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 0,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1294/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 2 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1294/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 3 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg brekspiratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1294/007

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

RXULTI 4 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit  
brekspiratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit**

brekspiratsoli

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä RXULTI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RXULTI-valmistetta
3. Miten RXULTI-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. RXULTI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä RXULTI on ja mihin sitä käytetään**

RXULTI sisältää vaikuttavana aineena brekspiratsolia, joka kuuluu psykoosilääkkeiden lääkeryhmään.

Sitä käytetään skitsofreniaa sairastavien aikuisten hoitoon. Skitsofrenian oireita ovat esimerkiksi epätodellisten asioiden kuuleminen, näkeminen tai aistiminen, epäluuloisuus, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän köyhyys. Sairauteen voi liittyä myös masentuneisuutta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.

RXULTI voi auttaa pitämään oireet hallinnassa ja hoidon jatkuessa estämään sairauden uusiutumista.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat RXULTI-valmistetta**

**Älä ota RXULTI-valmistetta**

- jos olet allerginen brekspiratsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Kerro välittömästi lääkärille, jos

- sinulle tulee oireyhdistelmä, jossa on kuumetta, hikoilua, nopeutunutta hengitystä,

lihasjäykkyyttä ja tokkuraisuutta tai uneliaisuutta (nämä voivat olla merkkejä pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä).

- sinulla on ajatuksia tai tunteita itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhan tekemisestä. Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen ovat todennäköisempiä hoidon alussa.
- sinä, läheisesi tai hoitajasi huomaa, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle, etkä pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä pelihimona, ylensyömisellä tai tuhlaamisella, epätavallisen voimakkaana seksuaaliviettinä tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi tai lopetettava lääkityksesi.
- sinulla on nielemisvaikeuksia.
- sinulla on tai on aiemmin ollut pieni veren valkosolujen määrä ja saat kuumeen tai muita infektion merkkejä. Näin voi tapahtua esimerkiksi, jos muut lääkkeet ovat alentaneet veresi valkosolujen määrää aiemmin. Veresi valkosolujen määrä mitataan säännöllisesti leukopeniaksi, neutropeniaksi ja agranulosytoosiksi kutsuttujen sairauksien riskin minimoimiseksi. On tärkeää, että veresi tutkitaan säännöllisesti, koska nämä voivat johtaa kuolemaan. Lääkäri lopettaa hoidon välittömästi, jos veresi valkosolujen määrä on liian pieni.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen RXULTI-valmisteen ottamista tai hoidon aikana, jos sinulla on

- tai on ollut sydänongelmia tai aivohalvaus, etenkin jos tiedät, että sinulla on muita aivohalvauksen riskitekijöitä.
- dementia (muistin ja muiden ajattelutoimintojen heikkeneminen), etenkin jos olet iäkäs.
- epäsäännöllinen sydämensyke tai jos jollakin sukulaisellasi on ollut epäsäännöllinen sydämensyke (mukaan lukien ns. QT-ajan pidentyminen, joka näkyy EKG-seurannassa). Kerro lääkärille, jos käytät mitä tahansa lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa.
- elektrolyytitasapainon häiriö (ongelmia veren suolojen määrien kanssa).
- tai on aiemmin ollut matala tai korkea verenpaine.
- tai jollakin suvussasi on ollut veritulppia, sillä skitsofrenialääkkeiden käytön yhteydessä voi tulla veritulppia.
- tai on ollut huimausta seisomaan noustessa verenpaineen laskusta johtuen; tämä voi aiheuttaa pyörrytymisen.
- tai on ollut ekstrapyramidaalioireiksi (EPS) kutsuttuja ongelmia liikkeiden kanssa. Niitä voivat olla nykivät liikkeet, kouristukset, levottomuus tai liikkeiden hitaus.
- tai on joskus ollut levottomuutta ja kyvyttömyyttä istua paikoillaan. Näitä oireita voi ilmetä hoidon varhaisessa vaiheessa. Kerro lääkärille, jos tällaista ilmenee.
- diabetes tai sen riskitekijöitä (esim. liikalihavuus tai joku lähisuvussasi sairastaa diabetesta). Lääkäri tarkistaa verensokeriarvosi säännöllisesti, koska tämä lääke voi nostaa niitä. Korkean verensokerin merkkejä ovat voimakas jano, suuret virtsamäärät, ruokahalun lisääntyminen ja heikkouden tunne.
- ollut kouristuskohdauksia tai epilepsia.
- joskus ollut ruoan, mahahapon tai syljen keuhkoihin vetämisestä aiheutunut aspiraatiokeuhkokuumeeksi kutsuttu sairaus.
- kohonnut prolaktiinihormonin pitoisuus tai aivolisäkkeen kasvain.

#### *Painonnousu*

Tämä lääke voi aiheuttaa merkittävää painonnousua, joka voi vaikuttaa terveyteesi. Lääkäri tarkistaa sen vuoksi painosi ja rasva-arvosi säännöllisesti.

#### *Kehon lämpötila*

Käyttäessäsi RXULTI-valmistetta sinun on vältettävä ylikuumenemista ja kuivumista. Älä rasita liikaa itseäsi. Juo runsaasti vettä.

#### **Lapset ja nuoret**

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää tätä lääkettä. Turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole arvioitu.

## **Muut lääkevalmisteet ja RXULTI**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

RXULTI saattaa voimistaa verenpaineen alentamiseen tarkoitettujen lääkkeiden vaikutusta. Kerro aina lääkärille, jos sinulla on verenpainelääkitys.

Jos saat RXULTI-valmistetta yhdessä joidenkin lääkkeiden kanssa, lääkärin on ehkä muutettava RXULTI-valmisteen tai muiden lääkkeiden annosta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä lääkärille:

- rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini)
- masennuslääkkeet (kuten fluoksetiini, paroksetiini) tai masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävät rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma)
- sieni-infektiolääkkeet (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- tietyt HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten efavirensi, nevirapiini tai proteaasin estäjät, esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet
- antibiootit bakteeri-infektioiden hoitoon (kuten klaritromysiini)
- eräät tuberkuloosin hoitoon käytettävät antibiootit (kuten rifampisiini)
- lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (eräs tärkeä sydämen toiminnan mittausarvo sydänsähkökäyrässä [EKG])
- lääkkeet, jotka muuttavat kehon suolapitoisuuksia (aiheuttaa elektrolyyttitasapainon häiriön)
- lääkkeet, jotka lisäävät kreatiinifosfokinaasientsyymin (CPK) määrää
- keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet.

## **RXULTI ruuan ja alkoholin kanssa**

RXULTI voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Alkoholin käyttöä on vältettävä, koska se voi vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

RXULTI-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä käyttäessäsi RXULTI-valmistetta. Tätä lääkettä viimeisen kolmen raskauskuukauden aikana käyttäneiden äitien lapsilla voi esiintyä seuraavia oireita: Vapina, lihasjäykkyys tai -heikkous, uneliaisuus, levottomuus, hengitysvaikeudet ja syömisvaikeudet. Jos vauvallasi on jokin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Keskustele lääkärin kanssa parhaasta tavasta ruokkia vauvasi jos käytät RXULTI-valmistetta. Lääkäri ottaa huomioon hoidosta koituvat hyödyt sinulle ja imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapsellesi.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke saattaa vaikuttaa ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita. Tarkista, ettei sinua huimaa tai uneta ennen ajamisen tai koneiden käytön aloittamista. Älä aja autoa tai käytä työvälineitä tai koneita, ennen kuin tiedät, ettei tämä lääke vaikuta haitallisesti sinuun.

## **RXULTI sisältää laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten RXULTI-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääke annetaan sinulle yleensä nousevina annoksina seuraavasti:

- ensimmäisten 4 päivän ajan ota yksi 1 mg:n kalvopäällysteinen tabletti päivässä
- päivinä 5–7 ota kaksi 1 mg:n kalvopäällysteistä tablettia päivässä
- päivästä 8 lähtien ota joka päivä yksi kalvopäällysteinen tabletti, joka on lääkärisi määräämän vahvuinen.

Lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän tai suuremman annoksen. Enimmäisannos on 4 mg kerran päivässä.

Ei ole väliä, otatko lääkkeen ruuan kanssa vai ilman ruokaa.

Jos käytit muuta lääkettä skitsofrenian hoitoon ennen RXULTI-valmisteen käytön aloittamista, lääkäri päättää, lopetetaanko toinen lääke asteittain vai välittömästi ja miten RXULTI-valmisteen annosta muutetaan. Lääkäri myös kertoo sinulle, miten toimitaan, jos vaihdat RXULTI-valmisteen muuhun lääkkeeseen.

*Potilaat, joilla on munuaisongelmia*

Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkäri saattaa muuttaa tämän lääkkeen annosta.

*Potilaat, joilla on maksaongelmia*

Jos sinulla on maksaongelmia, lääkäri saattaa muuttaa tämän lääkkeen annosta.

#### **Jos otat enemmän RXULTI-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut RXULTI-valmistetta enemmän kuin sinulle määrätyn annoksen, ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai paikalliseen sairaalaan. Muista ottaa tämä lääkepakkaus mukaasi, jotta on selvää, mitä lääkettä olet ottanut.

#### **Jos unohdat ottaa RXULTI-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos seuraavan annoksen ottamisajankohta on kuitenkin jo hyvin lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta ja jatka lääkkeen ottamista tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohdat ottaa kaksi annosta tai enemmän, ota yhteyttä lääkäriin.

#### **Jos lopetat RXULTI-valmisteen oton**

Jos lopetat tämän lääkkeen ottamisen, lääkkeen vaikutus lakkaa. Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä muuta päivittäistä RXULTI-annostasi tai lopeta sen ottamista ellei lääkäri niin määrää, sillä oireet voivat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hoidon aikana sinulle saattaa tulla seuraavia vakavia haittavaikutuksia, jotka edellyttävät kiireellistä lääkärinhoitoa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on

- ajatuksia tai tunteita itsesi vahingoittamisesta tai itsemurhan tekemisestä tai yrittämisestä (*melko harvinainen haittavaikutus* – voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
- yhtäaikaista kuumetta, hikoilua, lihasjäykkyyttä ja uneliaisuutta tai tokkuraisuutta. Nämä voivat olla pahanlaatuisiksi neuroleptioireyhtymäksi kutsutun tilan oireita (ei tiedetä, miten monella henkilöllä tätä esiintyy).
- sydämen rytmin epäsäännöllisyyksiä (ne voivat johtua poikkeavista sydämen hermoimpulsseista) tai sinulla havaitaan sydäntutkimuksessa (EKG) poikkeavuuksia, kuten QT-ajan pidentyminen (ei tiedetä, miten monella henkilöllä tätä esiintyy).



- oireita veritulpasta erityisesti jalkojen laskimoissa (oireita ovat turvotus, kipu ja punoitus jalassa). Veritulppa saattaa kulkeutua verisuonia pitkin keuhkoihin, joissa se aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia (*melko harvinainen haittavaikutus* - voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).

### Muut haittavaikutukset

*Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- verikokeissa havaittava veren prolaktiinimäärän nousu.

*Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):*

- ihottuma
- painonnousu
- akatisia (epämiellyttävä levottomuuden tunne ja pakottava tarve liikkua jatkuvasti)
- heitehuimaus
- vapina
- uneliaisuus
- ripuli
- pahoinvointi
- ylävatsakipu
- selkäkipu
- kipu käsivarsissa ja/tai jaloissa
- verikokeissa havaittava veren kreatiinihappokinaasin eli kreatiinihappokinaasin määrän nousu (lihasten toiminnan kannalta tärkeä entsyymi).

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):*

- allerginen reaktio (esim. turvotusta suussa, kielessä, kasvoissa ja kurkussa, kutina, nokkosihottuma)
- parkinsonismi (monioireinen tila, jonka oireita ovat vähentyneet tai hitaat liikkeet, ajattelun hitaus, nykäykset raajoja taivutettaessa [hammasrastasjäykkyys], laahaava kävely, vapina, kasvonilmeiden niukkuus tai puuttuminen, lihasjäykkyys ja kuolaaminen)
- huimaus seisomaan noustessa verenpaineen laskusta johtuen, joka voi aiheuttaa pyörtymisen
- yskä
- hammasmätä tai reiät (hammaskaries)
- ilmavaivat
- lihaskipu
- verenpaineen nousu
- verikokeissa havaittava veren triglyseridimäärän nousu
- verikokeissa havaittava veren maksaentsyymiarvojen nousu.

*Muut haittavaikutukset (ei tiedetä, miten monella henkilöllä näitä esiintyy):*

- kouristuskohaus
- lihasheikkous, -arkuus tai -kipu, johon voi liittyä huonovointisuutta, korkea kuume ja tummavirtsaisuutta (rhabdomyolysisiksi kutsuttu lihasten hajoaminen, joka voi olla hengenvaarallinen ja aiheuttaa munuaisongelmia)
- vieroitusoireet vastasyntyneillä vauvoilla, jos äiti on käyttänyt tätä lääkettä raskauden aikana.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. RXULTI-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä **RXULTI** kalvopäällysteiset tabletit sisältävät

- Vaikuttava aine on brekspipratsoli.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,25 mg brekspipratsolia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,5 mg brekspipratsolia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg brekspipratsolia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg brekspipratsolia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg brekspipratsolia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg brekspipratsolia.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin:  
Laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, matalasubstituutioasteinen hydroksiipropyyliselluloosa, hydroksiipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, puhdistettu vesi.

#### Tabletin päällyste:

Hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi.

#### *RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Rautaoksidi E 172 (keltainen, punainen, musta)

#### *RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Rautaoksidi E 172 (keltainen, punainen)

#### *RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Rautaoksidi E 172 (keltainen)

#### *RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Rautaoksidi E 172 (keltainen, musta)

#### *RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Rautaoksidi E 172 (punainen, musta)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

#### RXULTI 0,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanruskea, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”0.25”.

#### RXULTI 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanoranssi, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”0.5”.

#### RXULTI 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltainen, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”1”.

**RXULTI 2 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Vaaleanvihreä, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”2”.

**RXULTI 3 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Vaaleanvioletti, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”3”.

**RXULTI 4 mg kalvopäällysteiset tabletit**

Valkoinen, pyöreä, läpimitaltaan 6 mm, loivasti kupera ja vinosärmätty, toiselle puolelle on painettu merkinnät ”BRX” ja ”4”.

RXULTI kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/PVC-läpipainopakkausiiin, jotka sisältävät 10 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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

**H. Lundbeck A/S**

Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Tanska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 69 1700860

**Eesti**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 266 91 08  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

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

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Reprezentanta din Romania  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 203 747 5300

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.