I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,25 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 45 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 44,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 43,1 mg laktoosi (monohüdraadina).

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg brekspiprasooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 42,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Helepruunid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „0.25“.

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Heleoranžid, ümmargused, läbimõõduga 6 mm, veidi kumerad, kaldservadega, ühel küljel on pimetrükk „BRX“ ja teisel küljel „0.5“.

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

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

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

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

RXULTI on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 13 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud
Esimesel kuni neljandal manustamispäeval on soovitatav brekspiprasooli annus 1 mg üks kord ööpäevas.
Lähtuvalt patsiendi kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib brekspiprasooli annust tiitrida 2 mg-ni üks kord ööpäevas päevadel 5 kuni 7 ning seejärel 4 mg-ni päeval 8.
Soovitatav sihtannus on vahemikus 2 mg kuni 4 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 4 mg.

Lapsed
Brekspiprasooli soovitatav algannus on 0,5 mg üks kord ööpäevas 1. kuni 4. päeval.
5. kuni 7. päeval tuleb brekspiprasooli annus tiitrida 1 mg-ni üks kord ööpäevas ja seejärel 8. päeval 2 mg-ni. Lähtuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib brekspiprasooli annust suurendada nädalas 1 mg võrra.
Soovitatav sihtannus on vahemikus 2 mg kuni 4 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 4 mg.

Üleminek teiselt antipsühhootikumilt brekspiprasoolile
Üleminekul teiselt antipsühhootikumilt brekspiprasoolile tuleb kaaluda järkjärgulist rist-tiitrimist, mis

tähendab, et eelmise ravimi järkjärgulise lõpetamise ajal alustatakse ravi brekspiprasooliga.

Üleminek brekspiprasoolilt teisele antipsühhootikumile
Üleminekul brekspiprasoolilt teisele antipsühhootikumile ei ole järkjärguline rist-tiitrimine vajalik. Ravi uue antipsühhootikumiga tuleb alustada selle madalaima annusega ning samal ajal ravi brekspiprasooliga lõpetada. Arvesse tuleb võtta, et brekspiprasooli kontsentratsioon plasmas väheneb järk-järgult ning 1 kuni 2 nädala pärast on see täielikult eemaldunud.

Eripopulatsioonid

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

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

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

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

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

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

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

Patsiendid, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid
Kui brekspiprasoolil stabiliseeritud patsiendid kasutavad samaaegselt brekspiprasooliga tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (nt rifampitsiin), on vaja brekspiprasooli ööpäevast annust 1 kuni 2 nädala jooksul järk-järgult tiitrida kuni kahekordse soovitatava ööpäevase annuseni. Kui seejärel on vastavalt kliinilisele ravivastusele vajalikud annuse edasised kohandamised, võib annust suurendada

maksimaalselt kuni kolmekordse soovitatava ööpäevase annuseni. Kui brekspiprasooli kasutatakse samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega, ei tohi ööpäevane annus ületada 12 mg. Eelistatav on ööpäevase annuse jagamine kaheks annuseks, sest üks kord ööpäevane annustamine tekitab suuri kõikumisi maksimaalsete ja minimaalsete kontsentratsiooni vahel (vt lõik 4.5).
CYP3A4 indutseerijad toimivad ajast sõltuval viisil ja manustamise algusest võib maksimaalse efekti saavutamiseni kuluda vähemalt kaks nädalat. Ning vastupidi, kui manustamine lõpetada, võib CYP3A4 indutseerijate toime alanemine võtta vähemalt 2 nädalat.

Lapsed
Brekspiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 13 aasta vanustel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.
Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

QT pikenemine
Antipsühhootikume manustavatel patsientidel võib areneda QT-intervalli pikenemine. Kliiniliste uuringute käigus on brekspiprasooli kasutamisega seoses teatatud vaid mõnest üksikust mitte-tõsisest QT-intervalli pikenemisest. Brekspiprasooli tuleb kasutada ettevaatlikkusega patsientidel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus, perekonna-anamneesis esineb QT-intervalli pikenemist, esineb elektrolüütide tasakaalu häireid, või patsientidel, kes kasutavad teisi eeldatavalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.8 ja 5.1).

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

Ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop
Ortostaatilise hüpotensiooniga seotud kõrvalnähud võivad hõlmata uimasust, peapööritust ja trahhükardiat. Üldiselt on nende kõrvalnähtude tekkimise tõenäosus suurim antipsühhootilise ravi alguses või annuse tõstmise ajal. Patsiendid, kellel on kõrgem risk kõrvalnähtude tekkeks (nt eakad) või kõrgem hüpotensioonist põhjustatud komplikatsioonide tekkerisk, on dehüdratatsiooni või hüpovoleemiaga patsiendid, need, kes kasutavad antihüpertensiivseid ravimeid, kelle anamneesis esineb südameveresoonkonna haiguseid (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, südame isheemiatõbi või erutusjuhte häired) või tserebrovaskulaarseid haiguseid, nagu ka patsiendid, keda pole varem antipsühhootikumidega ravitud. Selliste patsientide puhul tuleb kaaluda madalamat algannust ja aeglasemat tiitrimist ning tuleb jälgida ortostaatilisi elutähtsaid näitajaid (vt lõik 4.2).

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

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

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

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

Dementsusega seotud psühhoosiga eakad patsiendid
Brekspiprasooli toimet pole eakatel dementsetel patsientidel uuritud, seega ei soovitata seda eakate dementsete patsientide raviks kõrgema suremusriski tõttu.

Hüperglükeemia ja diabeet
Patsientidel, kes tarvitavad mõnda ebatüüpilist antipsühhootikumi, on esinenud hüperglükeemiat (mõnel juhul äärmuslikku ja seostatud ketoatsidoosi, hüperosmolaarse kooma või surmaga). Rasvumine ja suhkurtõbi perekonna anamneesis on riskifaktorid, mis on raskete komplikatsioonide tekke eelsoodumuseks.
Patsiente, kes saavad raviks antipsühhootikume, sh brekspiprasooli, tuleb jälgida hüperglükeemia sümptomite ja nähtude (näiteks polüdipsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) suhtes. Tühja kõhuga glükoosisisaldust plasmas tuleb määrata enne või vahetult pärast antipsühhotilise ravi alustamist. Pikaajalise ravi korral tuleb regulaarselt monitoorida glükoosisisaldust plasmas glükeemilise kontrolli halvenemise suhtes.

Kehakaalu suurenemine ja düslipideemia
Antipsühhootiliste ravimite (sh brekspiprasool) kasutamisel on täheldatud muutuseid ainevahetuses,

kaasa arvatud kehakaalu suurenemine ja düslipideemia. Kehakaalu suurenemise esinemissageduse suurenemist on täheldatud pikemaajalise ravi korral brekspiprasooliga (vt lõik 4.8). Ravi alguses tuleks teha vere lipiidide sisalduse analüüs. Algtasemel ja ravi ajal on soovitatav jälgida kliiniliselt kehakaalu ja vererasvade sisaldust.

Krambihood
Patsientidel puhul, kellel on esinenud krambihooge või kellel on diagnoositud teisi potentsiaalselt krambiläve alandavaid terviseseisundeid, tuleb olla sarnaselt teiste antipsühhootikumidega brekspiprasooli kasutamisel ettevaatlik. Ravi ajal brekspiprasooliga on teatatud krambihoogudest (vt lõik 4.8).

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

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

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

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

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Brekspiprasooli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel.

Teiste ravimite potentsiaalsed toimed brekspiprasoolile

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

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

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

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

Brekspiprasooli potentsiaalsed toimed teistele ravimitele

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brekspiprasooli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Brekspiprasooli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks täiskasvanutel olid akatiisia (5,6 %) ja kehakaalu suurenemine (3,9 %) ning noorukitel iiveldus (6,4%), unisus (4,5%) ja akatiisia (3,6%).

Kõrvaltoimete loetelu

Brekspiprasooli raviga seonduvate kõrvalmõjude esinemissagedused on ära toodud alljärgnevas tabelis. Tabelis on välja toodud kõrvalmõjud, millest teatati II ja III faasi lühiajalistes relevantsete raviannustega (2 mg kuni 4 mg) platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ning III faasi lühiajalistes relevantsete raviannustega (1 mg kuni 4 mg) platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes lastel.

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

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Lööve	Angioödeem Urtikaaria Näo turse	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu suurenemine		
Psühhiaatrilised häired			Suitsiidikatse Suitsidaalsed mõtted	Hasartmängusõltuvus Impulsiivne käitumine Ülesöömishood Kompulsiivne ostlemine Kompulsiivne seksuaalkäitumine
Närvisüsteemi häired		Akatiisia Pearinglus Treemor Unisus[1]	Parkinsonism	Krambihood Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)
Südame häired				QT pikenemine EKG-l
Vaskulaarsed häired			Venoosne tromboemboolia (sealhulgas kopsuemboolia ja süvaveenitromboos) Ortostaatiline hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Köha	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus Iiveldus Valu kõhu ülaosas	Hambakaaries Flatulents	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Valu jäsemetes	Müalgia	Rabdomüolüüs
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid				Ravimi ärajätusündroom vastsündinutel (vt lõik 4.6)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Uuringud	Prolaktiini sisalduse suurenemine veres[2]	Kreatiniinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres	Vererõhu tõus Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	

[1] Lisaks hõlmab sedatsiooni ja hüpersomniat.
[2] Vere prolaktiini sisalduse suurenemise kategoriseerimisel kasutati potentsiaalselt kliiniliselt olulist kriteeriumit > 1 × normi ülempiir (ULN).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Täiskasvanud
Ekstrapüramidaalsed sümptomid (EPS)
EPS-iga seotud kõige sagedamini esinev kõrvaltoime oli akatiisia: 2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas brekspiprasooli grupis teatati sellest 5,6 %-l patsientidest võrreldes 4,5 %-ga platseeborühmas. Järgmine oli treemor, millest teatas 2,7 % patsientidest võrreldes 1,2 %-ga platseeborühmas. Teised EPS-iga seotud kõrvaltoimed, millest lühiajaliste kontrollitud uuringute käigus teatati, olid düskineesia (0,4 %), ekstrapüramidaalne häire (1,8 %) ja parkinsonism (0,4 %). Vt lõik 4.4.

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

Suitsidaalne käitumine
Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute jooksul teatati suitsidaalse käitumisega seotud ravist tingitud kõrvalnähtudest 8 korral (0,5 %, 2 tõsist juhtu, 1 juhul peatati ravimi manustamine) brekspiprasooliga ravitud grupis ja 3 korral (0,4 %, mitte ühtegi tõsist juhtu) platseebogrupis. Pikaajaliste avatud uuringute jooksul teatati suitsidaalse käitumisega seotud ravist tingitud kõrvalnähtudest 23 uuritaval (1,6 %). Skisofreenia raviks brekspiprasooli kliinilise arendusprogrammi käigus toimus üks enesetapp, mis uurija hinnangul ei olnud raviga seotud. Turuletulekujärgselt on teatatud enesetapukatsetest ja enesetappudest. Vt lõik 4.4.

QT pikenemine
Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus teatati 2 mg kuni 4 mg brekspiprasooli kasutanud grupis 3 QT pikenemisega seotud ravist tingitud kõrvalnähust (0,3 %), võrreldes 3 ravist tingitud kõrvalnähuga platseebogrupis (0,5 %). Ravist tingitud kõrvalnähtude esinemissagedus pikaajalises uuringus oli sarnane lühiajaliste uuringute andmetele. Skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidel hinnati brekspiprasooli terapeutilise (4 mg) ja supraterapeutilise (12 mg) annuse mõju QT-intervallile randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja ravimkontrolliga (moksifloksatsiin) paralleelgrupiga uuringus. Selle uuringu alarühmade analüüsi tulemused näitasid, et QT_c pikenemine on naistel meestega võrreldes suurem (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

Kehakaalu suurenemine
Lühiajaliste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus tekkis 9,1 %-l 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspiprasooli-grupi patsientidel kliiniliselt oluline kehakaalu suurenemine (suurenemine ≥ 7 % kehakaalu algväärtusest) võrreldes 3,8 %-ga platseebogrupis.
Pikaajalise avatud kliinilise uuringu käigus tekkis brekspiprasooli-grupi patsientidel kliiniliselt oluline kehakaalu suurenemine (suurenemine ≥ 7 % kehakaalu algväärtusest) mis tahes visiidil 20,7 %-l

uuritavatest ja 0,4 % uuritavatest lõpetasid ravimi kasutamise kehakaalu suurenemise tõttu. Uuritavatel, kellel esines ≥ 7 % kehakaalu suurenemine algväärtusest, suurenes kaal ajapikku, mille korral keskmine kehakaalu suurenemine 52. nädalal oli kuni 10,2 kg. Pikaajalises avatud uuringus oli brekspiprasooliga ravitud grupis 52. nädalal keskmine kehakaalu suurenemine 2,1 kg. Vt lõik 4.4.

Prolaktiin
Lühiajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes esines vere prolaktiini sisalduse suurenemine 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspiprasooliga ravitud grupis 0,9 %-l uuritavatest ja 0,5 %-l platseebogrupis. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes täheldati naistel sagedamini vere prolaktiini taseme tõusu võrreldes meestega (vastavalt 1,5 % ja 0,60 %). Veelgi enam, 2 mg kuni 4 mg ööpäevas brekspiprasooliga ravitud grupis oli vere prolaktiini taseme tõusu > 1 × ULN sagedus naistel 13,7 % võrreldes 6,4 %-ga platseebo korral ning meestel 11,1 % võrreldes 10,3 %-ga platseebo korral. Vt lõik 4.4.

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)
Potentsiaalselt eluohtlikku sümptomite kompleksi, millele viidatakse kui maliigsele neuroleptilisele sündroomile (MNS), on seostatud brekspiprasooli tarvitamisega (vt lõik 4.4).

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

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

Lapsed

13-aastased ja vanemad skisofreeniaga noorukid
Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on noorukitel eeldatavalt sarnane täiskasvanutega.

Ekstrapüramidaalsed sümptomid
Lühiajalistes uuringutes oli brekspiprasooli 1 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas kasutanud rühmas kõige sagedamini esinenud ekstrapüramidaalsete sümptomitega seotud kõrvaltoime akatiisia (3,6%) võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Teised ekstrapüramidaalsete sümptomitega seotud kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused lühiajalistes kontrolliga uuringutes lastel olid lihasjäikus (0,9%), hüpokineesia (0,9%) ja treemor (0,9%).

Akatiisia
Akatiisia esinemissagedus lühiajalises randomiseeritud topeltpimedas uuringus brekspiprasooliga ravitud lastel oli 3,6% võrreldes 2,9%-ga platseebot saanud uuringus osalejatel.
Akatiisia esinemissagedus käimasolevas pikaajalises avatud uuringus oli 5,1%. Vt lõik 4.4.

Suitsidaalne käitumine
Lühiajalises kontrolliga uuringus esines ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena suitsidaalset käitumist brekspiprasooli ravirühmas 1 osalejal (0,9%, mittetõsine juhtum) ja platseeborühmas mitte ühelgi osalejal. Pikaajalises avatud uuringus esines ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena suitsidaalset käitumist 8 osalejal (2,7%). Vt lõik 4.4.

QT-intervalli pikenemine
Noorukite skisofreenia uuringutes ravi ajal tekkinud QT-intervalli pikenemisega seotud kõrvaltoimeid ei registreeritud. Noorukitel täheldatud ohutusprofiili loetakse sarnaseks täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.4).

Kehakaalu suurenemine
Lühiajalises kontrolliga uuringus oli kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega osalejaid (kehakaalu suurenemine ≥ 7% ravieelsega võrreldes) brekspiprasooliga ravitud rühmas 8,2% võrreldes 4,9%-ga platseeborühmas. Keskmine kehakaalu suurenemine ravieelsest kuni viimase visiidini oli brekspiprasooliga ravitud osalejatel 0,8 kg ja platseeboga ravitud osalejatel 0,0 kg. Normaalse kasvu suhtes kohandamiseks tuletati z-skoorid (mõõdetud standardhälbega [SD]) laste ja noorukite loomuliku kasvu arvessevõtmiseks võrreldes sama vanuse ja sooga rühmadega. Z-skoori muutust < 0,5 SD kliiniliselt oluliseks ei loeta. Selles uuringus ei täheldatud brekspiprasooli ja platseeboga ravitud rühmades keskmise z-skoori muutust viimaseks visiidiks ravieelsega võrreldes. 4,5%-l osalejatest brekspiprasooli rühmas ja 3,9%-l osalejatest platseeborühmas suurenes vanusele ja soole kohandatud kehakaalu z-skoor ravieelsega võrreldes vähemalt 0,5 SD. Kehakaalu suurenemist ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena esines 1,7%-l kõigist brekspiprasooli rühma patsientidest võrreldes 3,4%-ga platseeborühmas. Vt lõik 4.4.

Pikaajalises avatud uuringus oli kehakaalu kliiniliselt olulise suurenemisega (kehakaalu suurenemine ≥ 7% ravieelsega võrreldes) osalejate protsent ükskõik millisel visiidil brekspiprasooliga ravitud rühmas 44,6%. Kehakaalu z-skoori keskmine muutus ravieelsest viimase visiidini oli 0,10 SD, samas 20%-l patsientidest suurenes vanusele ja soole kohandatud kehakaalu z-skoor ravieelsega võrreldes vähemalt 0,5 SD. Kehakaalu suurenemist ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena täheldati 11,5%-l osalejatest ning teistest ravi ajal tekkinud kehakaalu suurenemisega seotud kõrvaltoimetest, nagu KMI ja vööümbermõõdu suurenemine, teatati kummastki ühel osalejal.

Prolaktiin
Lühiajalises uuringus prolaktiinisisalduse suurenemist ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena ei esinenud. Prolaktiinisisalduse suurenemist > 1 × ULN esines 2 mg kuni 4 mg brekspiprasooli rühmas naistel 26,8% võrreldes 6,3%-ga platseeborühmas ning meestel 24,5% võrreldes 6%-ga platseeborühmas. Pikaajalistes uuringutes esines vere prolaktiinisisalduse suurenemist ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena 1,7%-l osalejatest ja hüperprolaktineemiat ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena 0,7%-l osalejatest. Vt lõik 4.4.

Maliigne neuroleptiline sündroom
Maliigset neuroleptilist sündroomi ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena noorukite skisofreenia uuringutes ei esinenud. Noorukitel täheldatud ohutusprofiili loetakse sarnaseks täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.4).

Iiveldus
Noorukite skisofreenia uuringutes on esinenud ravi ajal tekkinud kõrvaltoimena iiveldust. Noorukitel täheldatud ohutusprofiili loetakse sarnaseks täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga.

Unisus, sh sedatsioon ja hüpersomnia
Lühiajalistes uuringutes oli ravi ajal tekkinud unisusega seotud kõrvaltoimete (sedatsioon, unisus, hüpersomnia) esinemissagedus 7,3% brekspiprasooli annuses 2...4 mg manustanud rühmas võrreldes 6,7%-ga platseebo rühmas. Pikaajalises avatud uuringus oli ravi ajal tekkinud unisusega seotud kõrvaltoimete (sedatsioon, unisus, hüpersomnia) esinemissagedus 11,9%. Need ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed oli kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib kasu olla kohe tehtud maoloputusest ja emeetikumi kasutamisest. Tuleb teha EKG ja kui tuvastatakse QT-intervalli pikenemine, tuleb rakendada kardiomonitooringut.

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Brekspiprasool on ebatüüpiline antipsühhootiline aine. Brekspiprasooli toimemehhanismi vahendab moduleeriv aktiivsus serotoniini ja dopamiini süsteemides, mis seob serotonergiliste 5-HT_{1A} ja dopaminergiliste D_2 retseptorite osalise agonistliku aktiivsuse serotonergilise 5-HT_{2A} retseptorite antagonistliku aktiivsusega. Brekspiprasooli afiinsus on kõrge kõigi nimetatud retseptorite puhul (Ki: 0,1 nM kuni 0,5 nM). Brekspiprasool näitab antagonistlikku toimet $\alpha_{1B/2C}$-noradrenergiliste retseptorite suhtes afiinsusega samas subnanomolaarses Ki ulatuses (Ki: 0,2 nM kuni 0,6 nM).

Farmakodünaamilised toimed

Geneetiliste variatsioonide mõju brekspiprasooli farmakokineetilistele omadustele ei ole uuritud.

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

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

Kliiniline efektiivsus

Täiskasvanud
Täiskasvanud skisofreeniapatsientidel hinnati brekspiprasooli ohutust ja efektiivsust kahes rahvusvahelises ja ühes regionaalses (Jaapan) 6-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga fikseeritud annustega kliinilises uuringus (uuringud 1 kuni 3), ühes rahvusvahelises 6-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga aktiivse

võrdlusravimiga (kvetiapiin) paindlike annustega kliinilises uuringus (uuring 4) ja ühes rahvusvahelises platseebokontrolliga 52-nädalases säilitusuuringus (uuring 5). Uuringutes osales 2690 patsienti vanusevahemikus 18 aastat kuni 65 aastat.

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

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

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

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

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

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

Paindlike annustega kliinilises uuringus 4 täheldati 6. nädalal brekspiprasooliga ravitud grupil platseeboga võrreldes numbriliselt suuremat PANSS-i koguskoori paranemist, kuid see erinevus ei olnud esmases efektiivsusanalüüsis statistiliselt oluline (p = 0,0560; vt tabel 2). Samas uuringus eristus platseebost aktiivne võrdlusravim kvetiapiin XR, mis oli lisatud ainult analüüsi tundlikkuse suurendamiseks.

Tabel 2. 6-nädalaste skisofreeniauuringute esmased efektiivsuse tulemused

Uuring	Ravigrupp	n	Esmane efektiivsuse näitaja: PANSS			
			Ravieelne keskmine (SD)	LS keskmine hälve ravieelsest (SE)	LS keskmine muutus[a, b] (95 % CI)	p-väärtus
1	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	180	95,85 (13,75)	−20,73 (1,55)	−8,72 (−13,1; −4,37)	< 0,0001
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	178	94,70 (12,06)	−19,65 (1,54)	−7,64 (−12,0; −3,30)	0,0006
	Platseebo	178	95,69 (11,46)	−12,01 (1,60)	--	--
2	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)	179	96,30 (12,91)	−16,61 (1,49)	−3,08 (−7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	181	94,99 (12,38)	−20,00 (1,48)	−6,47 (−10,6; −2,35)	0,0022

	Platseebo	180	94,63 (12,84)	−13,53 (1,52)	--	--
3	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	113	96,55 (19,20)	−14,95 (2,00)	−7,32 (−13,04; −1,59)	0,0124
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)	109	96,39 (15,73)	−11,49 (2,10)	−3,86 (−9,71; 2,00)	0,1959
	Platseebo	113	97,19 (19,27)	−7,63 (2,11)	--	--
4	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas)	150	97,82 (10,25)	−19,99 (1,51)	−4,1 (−8,2; 0,1)	0,0560
	Platseebo	159	98,38 (10,30)	−15,93 (1,49)	--	--

SD Standardhäve
SE Standardviga
LS keskmine Vähimruutude keskmine
CI Usaldusvahemik
* Ravi on platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem.
a Vähimruutude keskmise erinevus ravieelsest (brekspiprasool miinus platseebo) 6. nädalal
b LS keskmise, 95 % CI ja p-väärtused individuaalsete uuringute puhul saadi kordusmõõtmistega segamudeli (MMRM, *Mixed effect Model Repeat Measurement*) analüüsidest järgmiselt: uuringukeskuse, ravi, visiidi, ravi-visiidi interaktsiooni fikseeritud mõjud, kus algväärtus ja algväärtus-visiit interaktsioon olid ühismuutujad. Kasutati struktureerimata muutuja-ühismuutuja maatriksi struktuuri.

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

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

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

Tabel 3. 6-nädalase skisofreeniauuringu olulised teisesed efektiivsuse tulemused

Uuring	**Ravigrupp**	**n**	**Olulised teisesed efektiivsuse näitajad: CGI-S**			
			Ravieelne keskmine (SD)	**LS keskmine hälve ravieelsest (SE)**	**LS keskmine muutus[a] (95 % CI)**	**p-väärtus**
1	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	181	4,90 (0,64)	−1,15 (0,08)	−0,33 (−0,56; −0,10)	0,0056
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	178	4,81 (0,64)	−1,20 (0,08)	−0,38 (−0,61; −0,15)	0,0012
	Platseebo	181	4,84 (0,66)	−0,82 (0,09)	--	--
2	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)	180	4,96 (0,65)	−0,99 (0,09)	−0,19 (−0,42; 0,05)	0,1269
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)*	183	4,85 (0,64)	−1,19 (0,08)	−0,38 (−0,62; −0,15)	0,0015
	Platseebo	181	4,87 (0,61)	−0,81 (0,09)	--	--

Uuring	Ravigrupp	n	Olulised teisesed efektiivsuse näitajad: CGI-S			
			Ravieelne keskmine (SD)	LS keskmine hälve ravieelsest (SE)	LS keskmine muutus[a] (95 % CI)	p-väärtus
3	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas)*	113	4,80 (0,78)	−0,84 (0,11)	−0,35 (−0,67; −0,03)	0,0308
	Brekspiprasool (4 mg ööpäevas)	109	4,71 (0,75)	−0,64 (0,12)	−0,16 (−0,48; 0,17)	0,3461
	Platseebo	113	4,73 (0,71)	−0,48 (0,12)	--	--
4	Brekspiprasool* (2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas)[b]	150	4,96 (0,59)	−1,21 (0,08)	−0,27 (−0,49; −0,06)	0,0142
	Platseebo	159	4,94 (0,57)	−0,93 (0,08)	--	--

SD Standardhäve
SE Standardviga
LS keskmine Vähimruutude keskmine
CI Usaldusvahemik
* Ravi on platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt efektiivsem.
a Vähimruutude keskmise erinevus ravieelsest (brekspiprasool miinus platseebo) 6. nädalal
b Keskmine annus 3,5 mg ööpäevas

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

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

Lapsed
Brekspiprasooli efektiivsust ja ohutust skisofreeniaga lastel uuriti ühes 6-nädalases randomiseeritud topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus (6. uuring) ning käimasolevas pikaajalises 24-kuulises avatud uuringus. Lühiajalisse uuringusse kaasatud osalejatest (keskmine vanus 15 aastat) 110 patsienti randomiseeriti brekspiprasoolirühma, 101 patsienti aripiprasooli rühma analüüsi tundlikkuse määramiseks ja 104 patsienti platseeborühma.
Lühiajalises uuringus (6. uuring) manustati patsientidele kas brekspiprasooli 2 kuni 4 mg ööpäevas, aripiprasooli 10 kuni 20 mg ööpäevas või platseebot.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli määratletud kui positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (PANSS) üldskooride keskmine muutus 6. nädalal võrreldes ravieelsega.

Brekspiprasool 2 kuni 4 mg ööpäevas ja aripiprasool parandasid PANSS-i üldskoori keskmist muutust ravieelsest platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt.

Pikaajalises uuringus brekspiprasooli paindlike annustega 1 kuni 4 mg ööpäevas näitasid vaheanalüüsid PANSS-i üldskooride järgi sümptomite paranemise püsimist ravieelsest 24. kuuni.

Tabel 4. Esmased efektiivsuse tulemused 6-nädalases uuringus skisofreeniaga lastel

Uuring	Ravirühm	n	Esmane efektiivsuse näitaja: PANSS			
			Keskmine ravieelne skoor (SD)	Vähimruutude keskmise muutus ravieelsega võrreldes (SE)	Vähimruutude keskmiste vahe[a] (95% CI)	p-väärtus
6	Brekspiprasool (2 mg ööpäevas kuni 4 mg ööpäevas)*	110	101,06 (14,87)	−22,75 (1,49)	−5,33 (−9,55; −1,10)	0,0136
	Aripiprasool (10 mg ööpäevas kuni 20 mg ööpäevas)	101	101,03 (13,08)	−23,95 (1,57)	−6,53 (−10,8; −2,21)	0,0032
	Platseebo	103[b]	102,17 (16,30)	−17,42 (1,58)	--	--

SD – standardhälve
SE – standardviga
LS Mean Vähimruutude keskmine
CI – usaldusvahemik
* Ravi statistiliselt oluliselt parem platseebost
a Vähimruutude keskmiste muutuste vahe (brekspiprasool miinus platseebo) ravieelsega võrreldes 6. nädalal
b Efektiivsuse valimisse kuuluvad ravitud osalejad, kelle kohta on olemas PANSS-i üldskoori ravieelne hindamine ja vähemalt 1 ravieelse järgne efektiivsuse hindamine

Lisaks on peetud farmakokineetilist/farmakodünaamilist analüüsi toetavaks skisofreeniaga noorukite ja täiskasvanute kliinilise efektiivsuse andmete võrdlemiseks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Pärast brekspiprasooli intravenoosset manustamist on jaotusruumala suur (1,56 l/kg ± 0,418 l/kg), mis näitab ekstravaskulaarset jaotumist. Brekspiprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega (rohkem kui 99 %). Seerumis seondub brekspiprasool albumiini ja α1-happe glükoproteiiniga ning neeru- või maksakahjustused ei mõjuta seondumist. *In vitro* uuringute põhjal võib väita, et brekspiprasooli seondumist valkudega ei mõjuta varfariin, diasepaam ega digitoksiin.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismiuuringud rekombinantse inimese tsütokroom P450-ga näitavad, et brekspiprasooli metabolism toimub peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel oksüdatiivseteks metaboliitideks. *In vitro* uuringutes täheldati brekspiprasooli vähest või puudulikku inhibeerivat toimet teistele

CYP450 isosüümidele. *In vivo* metaboliseeritakse brekspiprasool peamiselt CYP3A4 ja CYP2D6 vahendusel. Selle käigus moodustub vaid üks oksüdatiivne metaboliit DM-3411, mis moodustab vereplasmas kontsentratsioonist üle 10 %.

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Farmakokineetilised toimed eripopulatsioonidel

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

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

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

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

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

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

Maksakahjustus
Pärast brekspiprasooli ühekordset suukaudset manustamist (2 mg) erineva raskusastmega maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klassid A, B ja C, n = 22) oli brekspiprasooli AUC kerge

ja mõõduka maksakahjustusega indiviididel normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes suurenenud vastavalt 24 % ja 60 %. Raske maksakahjustusega patsientidel näit ei muutunud. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klassid B ja C) on soovitatav maksimaalne annus 3 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

Lapsed
24 lapsel vanuses 13 kuni 17 aastat viidi läbi mitme annusega farmakokineetika uuring (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg või 4 mg ööpäevas). Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt oli brekspiprasooli süsteemne kontsentratsioon (C_{max} ja AUC) lastel (vanuses 13 kuni 17 aastat) võrreldav kontsentratsiooniga täiskasvanud patsientidel annusevahemikus 0,5 kuni 4 mg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kardiovaskulaarne toksilisus

Suukaudne brekspiprasooli manustamine põhjustas vererõhu langust ja QT-intervalli pikenemist farmakoloogilise ohutuse uuringus teadvusel oleval koeral, korduvtoksilisuse uuringutes isastel ja emastel ahvidel ning juveniiltoksilisuse uuringus isastel ja emastel koertel. Brekspiprasooli vererõhku langetavat toimet saab seostada eeldatava α1-adrenoretseptori blokeeringuga perifeersetes veresoontes.

Genotoksilisus, kartsinogeensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

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

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

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

Keskkonnariski hindamine

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat
Puhastatud vesi

Tableti kate

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

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

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

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

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

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaat võib keskkonda ohustada (vt lõik 5.3).
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/003 (10 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/18/1294/004 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/18/1294/008 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/005 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/18/1294/009 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/006 (28 polümeerikattega tabletti)
EU/1/18/1294/010 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/18/1294/007 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/18/1294/011 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

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

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,25 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1294/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1294/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg brekspiprasooli.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

RXULTI 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
brekspiprasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on RXULTI ja milleks seda kasutatakse

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

Seda kasutatakse skisofreenia raviks täiskasvanutel ning noorukitel alates 13-aasta vanusest. Skisofreenia on haigus, mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu tegelikult mitte olemasolevate asjade kuulmine, nägemine või tundmine, kahtlustamine, seosetu kõne ning käitumise ja emotsioonide ühetaolisus. Selle seisundiga inimesed võivad kannatada ka depressiooni, süütunde, ärevuse ja pinge all.

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

2. Mida on vaja teada enne RXULTI võtmist

RXULTI't ei tohi võtta
- kui olete brekspiprasooli või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

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

ja nende hulka võivad kuuluda sellised käitumised nagu hasartmängusõltuvus, liigsöömine või liigne rahakulutamine, ebanormaalselt tugev suguiha või kogu tähelapanu haaravad seksuaalsed mõtted või tunded. Arst võib pidada vajalikuks korrigeerida teie annust või lõpetada ravi.
- kui teil on raskusi neelamisega.
- kui teil on või on olnud veres vähe valgeid vererakke ja tekib palavik või muu infektsiooninäht. Vähenenud valgeliblede arv võis olla põhjustatud mõnest muust ravimist, mida olete varem võtnud. Et vähendada leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoosi riski, kontrollib teie arst regulaarselt valgeliblede arvu. Vereanalüüside regulaarne tegemine on oluline, kuna tagajärjed võivad olla eluohtlikud. Teie arst võib ravi viivitamatult lõpetada kui valgete vereliblede arv on langenud liiga madalale.

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

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

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

Lapsed ja noorukid
Alla 13-aastased lapsed ei tohi seda ravimit kasutada. Andmed selle ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta nendel patsientidel puudub.

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

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

Võttes RXULTI´t koos teiste ravimitega, võib olla vajalik kohandada RXULTI või teise ravimi annust. Eriti oluline on, et teavitate oma arsti järgmistest ravimitest:
- südame rütmihäirete ravimid (nagu kinidiin),
- antidepressandid või taimsed preparaadid depressiooni või ärevuse raviks (nagu fluoksetiin, paroksetiin, liht-naistepuna),
- seentevastased ravimid (nagu ketokonasool, itrakonasool),
- teatud HIV-infektsiooni korral kasutatavad ravimid (nagu ritonaviir),
- epilepsia korral kasutatavad krambivastased ravimid (nagu karbamasepiin, fenobarbitaal),
- kui tarvitate bakteriaalsete infektsioonide ravimiseks antibiootikume (nagu klaritromütsiin),
- teatud antibiootikumid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (nagu rifampitsiin),
- kui tarvitate ravimeid nagu moksifloksatsiin (antibiootikum), mis pikendavad QT-intervalli (oluline südame funktsiooni näitaja EKG-l),
- kui tarvitate ravimeid, mis muudavad soolade kontsentratsioone teie kehas (põhjustades elektrolüütide tasakaalu häireid), näiteks vett väljutavad tabletid, nagu furosemiid, bendroflumetiasiid;
- kui tarvitate ravimeid, mis põhjustavad ensüümi kreatiinfosfokinaas tõusu, näiteks ravimid, mida nimetatakse statiinideks, nagu simvastatiin vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks,
- kui tarvitate ravimeid, mis mõjuvad kesknärvisüsteemile, nagu kodeiin (köha vaigistav ravim) või morfiin (kasutatakse tugeva valu raviks).

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

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

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

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

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

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

3. Kuidas RXULTI’t võtta

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

Tavaliselt manustatakse teile ravimit annust suurendades, nagu järgnevast näha:

Täiskasvanud:
- esimesed 4 päeva võtta üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas,
- 5. päeval kuni 7. päeval võtta kaks 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti ööpäevas,

- Alates 8. päevast võtta üks õhukese polümeerikattega tablett, mille tugevuse määrab arst.

Lapsed:
- esimesed 4 päeva võtta üks 0,5 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas,
- 5. päeval kuni 7. päeval võtta üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas,
- alates 8. päevast võtta ööpäevas üks õhukese polümeerikattega tablett, mille tugevuse määrab arst.

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

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

Kui te kasutasite enne RXULTI´t mõnda muud skisofreenia ravimit, otsustab teie arst, kas eelnev ravi tuleb katkestada järk-järgult või kohe ning kas RXULTI annust on vaja kohandada. Teie arst nõustab teid ka juhul, kui on vajalik RXULTI võtmiselt üle minna mõnele teisele ravimile.

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

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

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

Kui te unustate RXULTI't võtta
Kui te unustate ravimit võtta, võtke järgmine annus niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse manustamise aeg on peaaegu käes, jätke vahelejäänud annus võtmata ja jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil jääb vahele kaks või rohkem annust, võtke ühendust oma arstiga.

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Ravi ajal võite kogeda raskeid kõrvaltoimeid, mille korral pöörduge viivitamatult arsti poole.
Öelge **otsekohe** oma arstile, kui teil esineb/esinevad:
- enesevigastamise või enesetapu mõtted või tunded, enesetapukatse (*aeg-ajalt esinev kõrvaltoime* – võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st).
- palaviku, higistamise, lihasjäikuse, uimasuse või unisuse kombinatsioon. Need võivad olla maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomid (andmed esinemissageduse kohta puuduvad).
- südamerütmihäired, mis on põhjustatud ebanormaalsetest närviimpulssidest südames, häired EKG-s, QT pikenemine – pole teada, kui paljudel inimestel esineb.
- verehüübed veenides, eriti jalgades (sümptomid hõlmavad turset, valu ja jalgade punetust), mis võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse, põhjustades rinnavalu ja hingamisraskusi (a*eg-ajalt esinev kõrvaltoime* – võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st).

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)
- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgenenud prolaktiinisisaldust veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st)
- lööve,
- kehakaalu tõus,
- akatiisia (ebamugav sisemine rahutus ja sundvajadus olla pidevalt liikumises),
- pearinglus,
- värisemine,
- unisus,
- kõhulahtisus,
- iiveldus,
- valu kõhu ülapiirkonnas,
- seljavalu,
- valu kätes või jalgades või mõlemas,
- laborianalüüside käigus võib teie arst täheldada kreatiinkinaasi (ehk kreatiinfosfokinaasi) sisalduse tõusu veres (lihaste funktsioneerimiseks oluline ensüüm).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)
- allergiline reaktsioon (nt suu, keele, näo ja kurgu turse, sügelemine, nõgeslööve),
- parkinsonism – meditsiiniline seisund, millega võivad kaasneda erinevad sümptomid, nagu vähesed või aeglased liigutused, aeglane mõtlemine, nõksatused jäsemete painutamisel (hammasrattatüüpi rigiidsus), ebakindlad sammud, värisemine, vähene näomiimika või selle puudumine, lihasjäikus, liigne süljevool,
- pearinglus püstitõusmisel, mis tekib vererõhu languse tõttu ja võib põhjustada minestamist,
- köha,
- hammaste lagunemine või hambaaugud (kaaries),
- kõhugaasid,
- lihasvalud,
- kõrgenenud vererõhk,
- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgenenud triglütseriidide sisaldust veres,
- teie arst võib laborianalüüside tulemustes täheldada kõrgenenud maksaensüümide aktiivsust.

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

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

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

5. Kuidas RXULTI't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RXULTI õhukese polümeerikattega tablett sisaldab

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

- Teised koostisosad on:

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

  Tableti kate:

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

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

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

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

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

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

Kuidas RXULTI õhukese polümeerikattega tablett välja näeb ja pakendi sisu

RXULTI 0,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

RXULTI 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Taani

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

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

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

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

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

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

Magyarország
Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

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

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich
Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

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

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

România
Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

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

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

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

Suomi/Finland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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