

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete
RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete
RXULTI 1 mg filmom obložene tablete
RXULTI 2 mg filmom obložene tablete
RXULTI 3 mg filmom obložene tablete
RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,25 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 45,8 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 45,5 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 45 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 44,1 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 43,1 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg brekspiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 42,2 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

Svjetlosmeđa, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 0.25 na jednoj strani.

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

Svjetlonarančasta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 0.5 na jednoj strani.

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

Svjetložuta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 1 na jednoj strani.

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

Svjetlozelena, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 2 na jednoj strani.

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

Svjetloljubičasta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 3 na jednoj strani.

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 4 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

RXULTI je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 13 ili više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasla populacija

Preporučena početna doza breksipirazola je 1 mg jedanput dnevno od 1. do 4. dana.

Na temelju kliničkog odgovora bolesnika i podnošljivosti, dozu breksipirazola može se titrirati na 2 mg jedanput dnevno od 5. do 7. dana i potom na 4 mg 8. dana.

Preporučeni ciljani raspon doza je 2 mg do 4 mg jedanput dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza je 4 mg.

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza breksipirazola je 0,5 mg jedanput dnevno od 1. do 4. dana.

Dozu breksipirazola treba se titrirati na 1 mg jedanput dnevno od 5. do 7. dana i potom na 2 mg 8. dana. Tjedna povećanja doze mogu se izvršiti u koracima od 1 mg na temelju kliničkog odgovora i podnošljivosti.

Preporučeni ciljani raspon doza je 2 mg do 4 mg jedanput dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza je 4 mg.

Prebacivanje s drugih antipsihotika na breksipirazol

Kod prebacivanja s drugih antipsihotika na breksipirazol potrebno je razmotriti postupnu ukriženu titraciju, s postupnim ukidanjem prethodnog liječenja dok se započinje liječenje breksipirazolom.

Prebacivanje s breksipirazola na druge antipsihotike

Kod prebacivanja s breksipirazola na druge antipsihotike nije potrebna postupna ukrižena titracija. Novi se antipsihotik uvodi u najnižoj dozi kad se prestaje s primjenom breksipirazola. Potrebno je uzeti u obzir da će se koncentracija breksipirazola u plazmi postupno smanjivati i da će breksipirazol biti potpuno uklonjen iz organizma u roku od 1 do 2 tjedna.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost breksipirazola u liječenju shizofrenije u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije moguće dati savjet o minimalnoj učinkovitosti/sigurnoj dozi u ove populacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Maksimalna preporučena doza u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega snižena je na 3 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Maksimalna preporučena doza u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pughov rezultat ≥ 7) snižena je na 3 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 5.2).

Spori metabolizatori CYP2D6

U bolesnika za koje je utvrđeno da su spori metabolizatori CYP2D6 potrebno je prilagoditi dozu na pola preporučene doze. Daljnje prilagodbe doze na četvrtinu preporučene doze potrebne su kod utvrđeno sporih metabolizatora CYP2D6 dok uzimaju jake ili umjereno jake inhibitore CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Dozu je potrebno prilagoditi u bolesnika koji istodobno uzimaju jake inhibitore/induktore CYP3A4 ili jake inhibitore CYP2D6. Ako se prestane s primjenom inhibitora/induktora CYP3A4 ili inhibitora CYP2D6, dozu breksipirazola možda će trebati vratiti na dozu koja se primjenjivala prije početka istodobne terapije (vidjeti dio 4.5). U slučaju nuspojava unatoč prilagodbama doze lijeka RXULTI, potrebno je ponovno procijeniti potrebu za istodobnom primjenom lijeka RXULTI i inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4.

Tablica 1: Prilagodbe doze lijeka RXULTI u bolesnika koji su spori metabolizatori CYP2D6 i kod istodobne primjene inhibitora CYP-a

Čimbenici	Prilagođena doza
Spori metabolizatori CYP2D6	
Utvrđeno spori metabolizatori CYP2D6	Primijenite pola preporučene doze
Utvrđeno spori metabolizatori CYP2D6 koji uzimaju jake / umjereno jake inhibitore CYP3A4	Primijenite četvrtinu preporučene doze
Bolesnici koji uzimaju inhibitore CYP2D6 i/ili inhibitore CYP3A4	
Jaki inhibitori CYP2D6	Primijenite pola preporučene doze
Jaki inhibitori CYP3A4	Primijenite pola preporučene doze
Jaki / umjereno jaki inhibitori CYP2D6 s jakim / umjereno jakim inhibitorima CYP3A4	Primijenite četvrtinu preporučene doze

Bolesnici koji uzimaju jake induktore CYP3A4

Ako se breksipirazol primjenjuje istodobno s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom), u bolesnika stabiliziranog na breksipirazolu potrebno je postepeno povišivati dnevnu dozu breksipirazola do dvostruke preporučene doze tijekom 1 do 2 tjedna. Ako nakon toga, prema kliničkom odgovoru, budu potrebne daljnje prilagodbe doze, doza se može povećati do najviše trostruke preporučene dnevne doze. Kad se breksipirazol primjenjuje istodobno s jakim induktorima CYP3A4, dnevna doza ne smije biti viša od 12 mg. Bolje je podijeliti dozu i primijeniti je dvaput

dnevno jer doziranje jedanput dnevno rezultira velikim fluktuacijama od vršnih do najnižih vrijednosti (vidjeti dio 4.5).

Učinak induktora CYP3A4 ovisan je o vremenu te nakon njihova uvođenja može biti potrebno najmanje 2 tjedna da bi postigli maksimalan učinak. I obrnuto, nakon prekida primjene može biti potrebno najmanje 2 tjedna da se indukcija CYP3A4 smanji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brekspiprazola u djece i adolescenata mlađih od 13 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Filmom obložene tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko tjedana terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tijekom tog razdoblja bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalne misli i ponašanje

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihičkim bolestima i poremećajima raspoloženja i u nekim je slučajevima zabilježena rano nakon započinjanja ili promjene terapije antipsihoticima, uključujući terapiju brekspiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizične bolesnike koji se liječe antipsihoticima potrebno je strogo nadzirati.

Kardiovaskularni poremećaji

Brekspiprazol nije procijenjen u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju infarkt miokarda / ishemijsku bolest srca ili klinički značajnu kardiovaskularnu bolest jer su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Brekspiprazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću (koji u povijesti bolesti imaju infarkt miokarda ili ishemijsku bolest srca, zatajenje srca ili poremećaje provođenja), cerebrovaskularnom bolešću, stanjima koja u bolesnika povećavaju sklonost nastanku hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzijom (uključujući ubranu ili malignu hipertenziju).

Produljenje QT-interval

U bolesnika liječenih antipsihoticima može se razviti produljenje QT-interval. U kliničkim je ispitivanjima uz brekspiprazol zabilježeno svega nekoliko slučajeva produljenja QT-interval koji nisu bili ozbiljni. Potreban je oprez kad se brekspiprazol propisuje bolesnicima s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću, produljenjem QT-interval u obiteljskoj anamnezi, poremećajem ravnoteže elektrolita ili u slučaju istodobne primjene drugih lijekova za koje se smatra da produljuju QT-interval (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Venska tromboembolija

Kod primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja brekspiprazolom te poduzeti preventivne mjere.

Ortostatska hipotenzija i sinkopa

Nuspojave povezane s ortostatskom hipotenzijom mogu uključivati omaglicu, ošamućenost i

tahikardiju. Ovi su rizici općenito najveći na početku liječenja antipsihoticima i tijekom povišenja doze. Bolesnici s povećanim rizikom od ovih nuspojava (npr. starije osobe) ili s povećanim rizikom od razvoja komplikacija zbog hipotenzije uključuju one s dehidracijom, hipovolemijom, bolesnike koji se liječe antihipertenzivnim lijekovima, bolesnike s anamnezom kardiovaskularne bolesti (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, ishemija ili poremećaji provođenja), anamnezom cerebrovaskularne bolesti, kao i bolesnike koji prethodno nikad nisu uzimali antipsihotike. U takvih je bolesnika potrebno razmotriti nižu početnu dozu i sporiju titraciju te pratiti ortostatske vitalne znakove (vidjeti dio 4.2).

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

U povezanosti s liječenjem antipsihoticima, uključujući i brekspiprazol, zabilježen je potencijalno smrtonosan kompleks simptoma koji se naziva maligni neuroleptički sindrom (MNS) (vidjeti dio 4.8). Kliničke manifestacije MNS-a su hiperpireksija, ukočenost mišića, promijenjen mentalni status i znakovi autonomne nestabilnosti (nepravilnosti pulsa ili krvnog tlaka, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu uključivati povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji ukazuju na MNS ili u kliničkoj slici ima neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija MNS-a, primjenu brekspiprazola mora se odmah prekinuti.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Ekstrapiramidni simptomi (uključujući akutnu distoniju) poznati su učinci lijekova iz skupine antipsihotika. Brekspiprazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s potvrđenim EPS-om u anamnezi.

Tardivna diskinezija

U bolesnika liječenih antipsihoticima može se razviti sindrom potencijalno ireverzibilnih, nevoljnih diskinetičkih pokreta. Iako se prevalencija ovog sindroma čini najvišom u starijih osoba, osobito starijih žena, nije moguće oslanjati se na procjene prevalencije kako bi se na početku liječenja antipsihoticima predvidjelo u kojih će se bolesnika vjerojatno razviti sindrom. Ako se u bolesnika koji uzima brekspiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti sniženje doze ili prekid primjene. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Cerebrovaskularne nuspojave

U placebom kontroliranim ispitivanjima uz neke je antipsihotike u starijih bolesnika s demencijom incidencija cerebrovaskularnih nuspojava (cerebrovaskularnih incidenata i tranzitornih ishemijskih ataka), uključujući smrtnu slučajevu, bila viša nego u ispitanika koji su primali placebo.

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Brekspiprazol nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom i ne preporučuje se za liječenje starijih bolesnika s demencijom zbog povećanog rizika od ukupne smrtnosti.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima zabilježena je hiperglikemija, u nekim slučajevima krajnje visoka i povezana s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću. Čimbenici rizika zbog kojih bolesnici mogu biti skloni teškim komplikacijama uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi.

Bolesnike liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući brekspiprazol, potrebno je pratiti zbog znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost). Vrijednosti glukoze u plazmi natašte treba procijeniti prije i ubrzo nakon početka liječenja antipsihotikom. Tijekom dugotrajnog liječenja, razine glukoze u plazmi potrebno je redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze.

Povećanje tjelesne težine i dislipidemija

Antipsihotici, uključujući brekspiprazol, su povezani s metaboličkim promjenama, uključujući povećanje tjelesne težine i dislipidemiju. Opažena je povećana učestalost povećanja tjelesne težine s duljim trajanjem liječenja brekspiprazolom (vidjeti dio 4.8). Na početku liječenja potrebno je procijeniti lipidni profil. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine i lipidnog profila na početku i

tijekom liječenja.

Napadaji

Kao i druge antipsihotike, breksipirazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji u anamnezi imaju epileptički poremećaj ili druga stanja koja mogu sniziti konvulzivni prag. Tijekom primjene breksipirazola zabilježeni su napadaji (vidjeti dio 4.8).

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje narušavanje sposobnosti tijela da snizi unutarnju tjelesnu temperaturu. Savjetuje se odgovarajući oprez kad se breksipirazol propisuje bolesnicima u kojih će doći do stanja koja mogu pridonijeti povišenju unutarnje tjelesne temperature, npr. naporne tjelovježbe, izloženosti velikoj vrućini, istodobnog uzimanja lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili podložnosti dehidraciji.

Disfagija

S primjenom antipsihotika povezuju se poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija. Breksipirazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom od aspiracijske pneumonije.

Poremećaji kontrole impulsa

U bolesnika liječenih breksipirazolom zabilježeni su poremećaji kontrole impulsa, uključujući kompulzivno kockanje. Dok uzimaju breksipirazol, bolesnici mogu osjećati pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva. Ostali zabilježeni porivi uključuju: kompulzivna seksualna ponašanja, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje i druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Bolesnici koji su u anamnezi imali poremećaje kontrole impulsa mogu biti pod povećanim rizikom i mora ih se pažljivo pratiti. Budući da bolesnici ne moraju prepoznati ta ponašanja kao abnormalna, važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li im se pojavili novi ili pojačali postojeći poremećaji kontrole impulsa ili javila druga kompulzivna ponašanja tijekom liječenja breksipirazolom. Potrebno je naglasiti da simptomi poremećaja kontrole impulsa mogu biti povezani s osnovnom bolešću, međutim, u nekim je slučajevima prijavljeno da su takvi porivi nestali nakon smanjenja doze ili obustave primjene lijeka. Ako se ne prepoznaju, kompulzivna ponašanja mogu rezultirati štetom za bolesnika i druge osobe. Ako se u bolesnika tijekom uzimanja breksipirazola jave takvi porivi, razmotrite smanjenje doze ili prekid primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Tijekom liječenja antipsihoticima zabilježene su leukopenija, neutropenija i agranulocitoza (uključujući smrtnu slučajevu). Mogući čimbenici rizika za leukopeniju/neutropeniju uključuju već prisutan smanjen broj bijelih krvnih stanica i leukopeniju/neutropeniju izazvanu lijekovima u anamnezi. U bolesnika s već smanjenim brojem bijelih krvnih stanica (leukocita) ili leukopenijom/neutropenijom izazvanom lijekovima u anamnezi potrebno je često provjeravati kompletnu krvnu sliku (KKS) tijekom prvih nekoliko mjeseci terapije i primjenu breksipirazola prekinuti na prvi znak smanjenja broja leukocita u odsutnosti drugih uzročnih čimbenika. Bolesnike s neutropenijom potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće vrućice ili drugih simptoma i znakova infekcije te ih odmah početi liječiti ako se takvi simptomi ili znakovi pojave. U bolesnika s teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$) potrebno je prekinuti primjenu breksipirazola i pratiti broj leukocita do oporavka.

Prolaktin

Breksipirazol može povišiti razinu prolaktina. Povišenje povezano s liječenjem breksipirazolom općenito je blago i može opasti tijekom primjene; međutim, u nekim ne tako čestim slučajevima taj učinak može biti prisutan tijekom cijelog trajanja primjene (vidjeti dio 4.8).

Laktoza

RXULTI filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Brekspiprazol pretežno metaboliziraju CYP3A4 i CYP2D6.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na brekspiprazol

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena ketokonazola (200 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana), jakog inhibitora CYP3A4, s jednom peroralnom dozom brekspiprazola od 2 mg povećala je AUC brekspiprazola za 97 %, bez promjene u C_{max} . Na temelju rezultata ispitivanja interakcija preporučuje se prilagodba doze brekspiprazola na pola doze kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A4 (itrakonazolom, ketokonazolom, ritonavirom i klaritromicinom).

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena rifampicina (600 mg dvaput dnevno tijekom 12 dana), jakog induktora CYP3A4, s jednom peroralnom dozom brekspiprazola od 4 mg rezultirala je sniženjem C_{max} brekspiprazola za približno 31 % i AUC-a za približno 73 %. Ako se brekspiprazol primjenjuje istodobno s jakim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, rifampicinom, gospinom travom), ukupno potrebnu dnevnu dozu brekspiprazola povisuje se na približno tri puta više od preporučene dnevne doze. Doziranje brekspiprazola jedanput dnevno u slučaju istodobne primjene s induktorima CYP3A4 dovodi do velikih fluktuacija između vršnih i najnižih vrijednosti (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP2D6

Istodobna primjena jedne peroralne doze brekspiprazola od 2 mg s kinidinom (324 mg na dan tijekom 7 dana), jakim inhibitorom CYP2D6, povećala je AUC brekspiprazola za 94 %, bez promjene u C_{max} . Na temelju rezultata ispitivanja interakcija, preporučuje se prilagoditi dozu brekspiprazola na pola doze kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP2D6 (kinidinom, paroksetinom i fluoksetinom).

Na temelju procjena iz populacijske farmakokinetičke analize, u brzih metabolizatora CYP2D6 koji primaju inhibitore CYP3A4 i CYP2D6 ili sporih metabolizatora CYP2D6 koji primaju jake inhibitore CYP3A4 očekuje se povećanje koncentracije brekspiprazola za približno 4 do 5 puta pa se u tih osoba preporučuje prilagodba doze na četvrtinu preporučene doze (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost utjecaja brekspiprazola na druge lijekove

Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro*, brekspiprazol vjerojatno neće uzrokovati klinički važne farmakokinetičke interakcije s lijekovima koje metaboliziraju enzimi citokroma P450. Brekspiprazol ne utječe na apsorpciju lijekova koji su supstrati prijenosnika pod nazivom protein rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) i prijenosnika P-glikoproteina (P-gp).

Potreban je oprez ako se brekspiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da uzrokuju produljenje QT-intervalu (npr. moksifloksacin) ili neravnotežu elektrolita (npr. diuretici kao što su furosemid i bendroflumetiazid).

Ako se brekspiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da povećavaju kreatin fosfokinazu (npr. statini kao što je simvastatin), potrebno je uzeti u obzir mogući aditivni učinak s povećanjem kreatin fosfokinaze izazvanim brekspiprazolom.

Farmakodinamičke interakcije

Trenutno nema dostupnih informacija o farmakodinamičkim interakcijama brekspiprazola. Potreban je oprez kad se istodobno propisuju drugi lijekovi. S obzirom na to da brekspiprazol primarno djeluje na središnji živčani sustav (SŽS), potreban je oprez kad se brekspiprazol uzima u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, a imaju podudarne nuspojave, kao što su opijati poput kodeina ili morfina (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni brekspiprazola u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Brekspiprazol se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima, uključujući brekspiprazol, tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu biti različite jačine i trajanja nakon porođaja. Zabilježeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distress i poremećaj hranjenja. Zato je novorođenčad potrebno pažljivo pratiti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se brekspiprazol/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se brekspiprazol/metaboliti izlučuju u mlijeko štakora (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja brekspiprazolom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinak brekspiprazola na plodnost u ljudi nije procijenjen. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brekspiprazol malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav, kao što su sedacija i omaglica koje su česte nuspojave (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave u odraslih bile su akatizija (5,6 %) i povećanje tjelesne težine (3,9 %), a u adolescenata bile su mučnina (6,4 %), somnolencija (4,5 %) i akatizija (3,6 %).

Tablični popis nuspojava

Incidencije nuspojava povezanih s terapijom brekspiprazolom prikazane su u tablici niže. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima u kratkotrajnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 u odraslih, s relevantnim terapijskim dozama (2 mg do 4 mg) i kratkotrajnim, placebom kontroliranim pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima faze 3 s relevantnim terapijskim dozama (1 mg do 4 mg).

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		osip	angioedem urtikarija oticanje lica	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećanje tjelesne težine		
Psihijatrijski poremećaji			pokušaj samoubojstva suicidalne ideacije	kompulzivno kockanje impulzivno ponašanje kompulzivno prejedanje kompulzivno kupovanje kompulzivno seksualno ponašanje
Poremećaji živčanog sustava		akatzizija omaglica tremor somnolencija ¹	parkinsonizam	napadaji maligni neuroleptički sindrom (MNS)
Srčani poremećaji				produljenje QT-intervalu na elektrokardiogramu
Krvožilni poremećaji			venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) ortostatska hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			kašalj	
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje mučnina bol u gornjem dijelu abdomena	zubni karijes vjetрови	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima bol u udovima	mialgija	rabdomioliza

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčeta (vidjeti dio 4.6)
Pretrage	povišen prolaktin u krvi ²	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	povišen krvni tlak povišeni trigliceridi u krvi povišeni jetreni enzimi	

¹ Uključuje i sedaciju i hipersomniju

² Kategorizacija povišenog prolaktina u krvi temelji se na potencijalno klinički važnim (engl. *Potentially Clinically Relevant*, PCR) kriterijima od $> 1 \times$ gornja granica normale (GGN).

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi

Najčešće prijavljena nuspojava iz skupine ekstrapiramidnih simptoma u skupini koja je primala breksipirazol u dozi od 2 mg na dan do 4 mg na dan bila je akatizija s 5,6 % slučajeva, u usporedbi s 4,5 % u skupini koja je primala placebo; a zatim tremor s 2,7 % slučajeva u usporedbi s 1,2 % u skupini koja je primala placebo. Postotci učestalosti drugih nuspojava iz skupine ekstrapiramidnih simptoma zabilježenih u kratkotrajnim, kontroliranim ispitivanjima su 0,4 % za diskineziju, 1,8 % za ekstrapiramidni poremećaj i 0,4 % za parkinsonizam. Vidjeti dio 4.4.

Akatizija

Na temelju ispitivanja fiksne doze, čini se da za akatiziju u bolesnika liječenih breksipirazolom postoji odnos doze i odgovora, s time da se učestalost povećava kod viših doza. Postotak učestalosti akatizije u skupinama koje su primale breksipirazol u dozi od 1 mg na dan, 2 mg na dan i 4 mg na dan iznosio je 3,0 %, 4,6 % odnosno 6,5 % u usporedbi s 5,2 % u skupini ispitanika koji su primali placebo.

Postotak učestalosti akatizije u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima (5,4 %) bio je sličan postotku učestalosti u dugotrajnim otvorenim ispitivanjima (5,7 %).

Suicidalno ponašanje

U kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima, štetni događaji nastali tijekom liječenja (engl. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) povezani sa suicidalnim ponašanjem zabilježeni su u 8 ispitanika (0,5 %; 2 ozbiljna događaja, 1 koji je doveo do prekida uzimanja lijeka) u skupinama liječenima breksipirazolom i 3 ispitanika (0,4 %, nijedan ozbiljan događaj) u skupini koja je primala placebo. U dugotrajnim otvorenim ispitivanjima, štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani sa suicidalnim ponašanjem bili su zabilježeni u 23 ispitanika (1,6 %). U programu kliničkog razvoja breksipirazola za liječenje shizofrenije, ukupno se dogodio jedan smrtni slučaj zbog samoubojstva koji, po mišljenju ispitivača, nije bio povezan s lijekom. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su spontane prijave slučajeva izvršenog samoubojstva i pokušaja samoubojstva. Vidjeti dio 4.4.

Produljenje QT-interval

U kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima breksipirazola zabilježena su 3 štetna događaja nastala tijekom liječenja povezana s produljenjem QT-interval u skupini koja je primala 2 mg do 4 mg breksipirazola (0,3 %) u usporedbi s 3 štetna događaja nastala tijekom liječenja (0,5 %) zabilježena u ispitanika koji su primali placebo. Postotak učestalosti štetnih događaja nastalih tijekom liječenja u dugotrajnim ispitivanjima bila je slična onoj u kratkotrajnim ispitivanjima.

Učinci brekspiprazola u terapijskim (4 mg) i suprat terapijskim (12 mg) dozama na QT-interval procijenjeni su u ispitanika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo i pozitivnom kontrolom (moksifloksacin) na usporednim skupinama. Analiza podskupina u ovom ispitivanju pokazala je da je produljenje QT_c-intervala bilo veće u ispitanica nego u ispitanika (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

Povećanje tjelesne težine

U kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima postotak ispitanika s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine (povećanje za $\geq 7\%$ od tjelesne težine na početku ispitivanja) iznosio je 9,1 % u skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 2 mg na dan do 4 mg na dan u usporedbi s 3,8 % u skupini koja je primala placebo.

U dugotrajnom otvorenom ispitivanju postotak ispitanika s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine (povećanje tjelesne težine za $\geq 7\%$) na bilo kojem kontrolnom pregledu bio je 20,7 %, dok je 0,4 % ispitanika prestalo s uzimanjem lijeka zbog povećanja tjelesne težine. U ispitanika s povećanjem tjelesne težine $\geq 7\%$ u odnosu na početnu vrijednost, tjelesna težina povećavala se s vremenom, a srednja vrijednost porasta težine iznosila je do 10,2 kg u 52. tjednu. Srednja vrijednost promjene tjelesne težine sveukupno u skupini liječenoj brekspiprazolom u dugotrajnom otvorenom ispitivanju iznosila je 2,1 kg u 52. tjednu. Vidjeti dio 4.4.

Prolaktin

U kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima postotak učestalosti povišenog prolaktina u krvi bio je 0,9 % u skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 2 mg do 4 mg u usporedbi s onim od 0,5 % u skupini koja je primala placebo. Opažena učestalost povišenog prolaktina bila je veća u žena nego u muškaraca (1,5 % naspram 0,60 %) u kratkotrajnim ispitivanjima. Nadalje, učestalost povišenja prolaktina $> 1 \times \text{GGN}$ u skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 2 mg do 4 mg bila je u žena 13,7 % naspram 6,4 % u skupini koja je primala placebo te u muškaraca 11,1 % naspram 10,3 % u skupini koja je primala placebo. Vidjeti dio 4.4.

Maligni neuroleptički sindrom

Zabilježen je potencijalno smrtonosan kompleks simptoma pod nazivom maligni neuroleptički sindrom (MNS) povezan s brekspiprazolom (vidjeti dio 4.4).

Mučnina

Postotak učestalosti mučnine u skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 2 mg do 4 mg bio je ukupno 2,3 % u kratkotrajnim kontroliranim ispitivanjima u usporedbi s 2,0 % u skupini koja je primala placebo. Postotak učestalosti povraćanja iznosio je 1,0 % u skupini liječenoj brekspiprazolom u usporedbi s 1,2 % u skupini koja je primala placebo.

U pogledu razlika s obzirom na spol, u žena je u odnosu na muškarce opažena veća učestalost mučnine (4,8 % naspram 2,8 %) i povraćanja (4,6 % naspram 1,4 %) među ispitanicima liječenima brekspiprazolom u kratkotrajnim ispitivanjima. U ispitanika koji su primali placebo, učestalost mučnine bila je 2,8 % u muškaraca naspram 3,2 % u žena, dok je učestalost povraćanja bila 3,0 % u muškaraca naspram 2,6 % u žena (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Adolescenti u dobi od 13 ili više godina sa shizofrenijom

Očekuje se da će učestalost, tip i težina nuspojava u adolescenata biti slični kao u odraslih.

Ekstrapiramidni simptomi

U kratkotrajnim ispitivanjima, najčešće prijavljena nuspojava iz skupine ekstrapiramidnih simptoma u skupini koja je primala brekspiprazol u dozi od 1 mg na dan do 4 mg na dan bila je akatizija s 3,6 % u usporedbi s 2,9 % u skupini koja je primala placebo. Postotci učestalosti drugih nuspojava iz skupine ekstrapiramidnih simptoma zabilježenih u kratkotrajnim, kontroliranim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika bili su 0,9 % za rigiditet mišića, 0,9 % za hipokineziju i 0,9 % za tremor.

Akatizija

Postotak učestalost akatizije u pedijatrijskih ispitanika liječenih breksipirazolom u kratkotrajnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju bio je 3,6 % u usporedbi s 2,9 % u ispitanika koji su primali placebo.

Postotak učestalosti akatizije u dugotrajnom, otvorenom ispitivanju bio je 5,1 %. Vidjeti dio 4.4.

Suicidalno ponašanje

U kratkotrajnom kontroliranom ispitivanju, štetni događaj nastao tijekom liječenja povezan sa suicidalnim ponašanjem zabilježen je u 1 ispitanika (0,9 %; događaj koji nije ozbiljan) u skupini liječenoj breksipirazolom i u nijednog u skupini koja je primala placebo. U dugotrajnom otvorenom ispitivanju, štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani sa suicidalnim ponašanjem bili su zabilježeni u 9 ispitanika (3,1 %). Vidjeti dio 4.4.

Produljenje QT-interval

U ispitivanjima shizofrenije u adolescenata nisu prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s produljenjem QT intervala. Sigurnosni profil opažen u adolescentnoj populaciji smatra se sličnim onom opaženom u odrasloj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Povećanje tjelesne težine

U kratkotrajnom kontroliranom ispitivanju, postotak ispitanika s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine (povećanje tjelesne težine za ≥ 7 % u odnosu na početnu vrijednost) iznosio je 8,2 % u skupini liječenoj breksipirazolom u usporedbi s 4,9 % u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost povećanja tjelesne težine od početka ispitivanja do posljednjeg posjeta iznosila je 0,8 kg u ispitanika liječenih breksipirazolom i 0,0 kg u ispitanika koji su primali placebo. U svrhu prilagodbe prema normalnom rastu, izvedene su z-vrijednosti (koje se izražavaju u standardnim devijacijama [SD]), pomoću kojih se vrši normalizacija prema prirodnom rastu djece i adolescenata usporedbom sa populacijskim standardima koji odgovaraju dobi i spolu. Promjena z-vrijednosti $< 0,5$ SD ne smatra se klinički značajnom. U ovom ispitivanju nije opažena promjena u srednjoj vrijednosti z-vrijednosti od početka ispitivanja do posljednjeg posjeta u skupini liječenoj breksipirazolom i skupini koja je primala placebo. Ukupno 4,5 % ispitanika u skupini liječenoj breksipirazolom i 3,9 % ispitanika u skupini koja je primala placebo imalo je povećanje z-vrijednosti tjelesne težine prilagođene prema dobi i spolu za najmanje 0,5 SD u odnosu na početnu vrijednost. Štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s povećanjem tjelesne težine zabilježeni su u 1,7 % svih bolesnika u skupini koja je primala breksipirazol u usporedbi s 3,4 % u skupini koja je primala placebo. Vidjeti dio 4.4.

U dugotrajnom otvorenom ispitivanju, postotak ispitanika s klinički značajnim povećanjem tjelesne težine (povećanje tjelesne težine za ≥ 7 % u odnosu na početnu vrijednost) na bilo kojem kontrolnom pregledu bio je 47,3 % u skupini liječenoj breksipirazolom. Srednja vrijednost promjene u z-vrijednosti od početka ispitivanja do posljednjeg posjeta bila je 0,00 SD za tjelesnu težinu, dok je 21,8 % bolesnika imalo povećanje z-vrijednosti tjelesne težine prilagođene prema dobi i spolu za najmanje 0,5 SD u odnosu na početnu vrijednost. Štetni događaji povećanja tjelesne težine nastali tijekom liječenja opaženi su u 10,9 % ispitanika, dok su štetni događaji povećanog apetita, povećanog indeksa tjelesne mase (ITM) i povećanog opsega struka nastali tijekom liječenja zabilježeni u dva, jednog, odnosno jednog ispitanika.

Prolaktin

U kratkotrajnom ispitivanju nisu zabilježeni štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s povišenim prolaktinom. Učestalost povišenja prolaktina $> 1 \times \text{GGN}$ u skupini liječenoj breksipirazolom u dozi od 2 mg do 4 mg bila je u žena 26,8 % naspram 6,3 % u skupini koja je primala placebo i u muškaraca 24,5 % naspram 6 % u skupini koja je primala placebo. U dugotrajnom ispitivanju, 2,0 % ispitanika prijavilo je štetne događaje nastale tijekom liječenja povezane s povećanjem prolaktina u krvi, a 0,7 % ispitanika prijavilo je štetne događaje nastale tijekom liječenja povezane s hiperprolaktinemijom. Vidjeti dio 4.4.

Maligni neuroleptički sindrom

U ispitivanjima adolescentne shizofrenije nisu prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s MNS-om. Sigurnosni profil opažen u adolescentnoj populaciji smatra se sličnim onom opaženom u odrasloj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Mučnina

U ispitivanjima adolescentne shizofrenije prijavljeni su štetni događaji nastali tijekom liječenja povezani s mučninom. Sigurnosni profil opažen u adolescentnoj populaciji smatra se sličnim onom opaženom u odrasloj populaciji.

Somnolencija uključujući sedaciju i hipersomniju

U kratkoročnom ispitivanju, incidencija TEAE-a povezanih sa somnolencijom (sedacija, somnolencija, hipersomnija) bila je 7,3% u skupini koja je primala 2-4 mg breksipirazola u usporedbi sa 6,7% u skupini koja je primala placebo. U dugotrajnom, otvorenom ispitivanju, incidencija TEAE-a povezanih sa somnolencijom (sedacija, somnolencija, hipersomnija) bila je 12,6 %. Ovi TEAE-ovi bili su blagi do umjereni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ispiranje želuca i liječenje emetikom može biti korisno neposredno nakon predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je napraviti elektrokardiogram te ako je prisutno produljenje QT-intervalu, uvesti praćenje rada srca.

Inače, zbrinjavanje predoziranja mora biti usmjereno na potpurnu terapiju uz održavanje odgovarajuće prohodnosti dišnih puteva, oksigenacije i ventilacije te zbrinjavanje simptoma. Pažljiv medicinski nadzor i praćenje moraju trajati sve do oporavka bolesnika.

Peroralni aktivni ugljen i sorbitol (50 g/240 ml) primijenjeni jedan sat nakon uzimanja peroralne doze breksipirazola od 2 mg smanjili su C_{max} i AUC breksipirazola za približno 5 % do 23 % odnosno 31 % do 39 %. Međutim, nema dovoljno dostupnih informacija o aktivnom ugljenu kao mogućoj terapiji u liječenju predoziranja breksipirazolom.

Iako nema informacija o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja breksipirazolom, hemodijaliza vjerojatno neće biti korisna u liječenju predoziranja jer se breksipirazol u visokom postotku veže za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, drugi antipsihotici, ATK oznaka: N05AX16

Mehanizam djelovanja

Breksipirazol je atipični antipsihotik. Smatra se da je farmakologija breksipirazola posredovana modulacijskim djelovanjem na serotoninski i dopaminski sustav, pri čemu se djelomično agonističko djelovanje na serotoninergičke receptore 5-HT_{1A} i dopaminergičke receptore D₂ kombinira s antagonističkim djelovanjem na serotoninergičke receptore 5-HT_{2A}, uz sličnu jačinu afiniteta za sve ove receptore (K_i: 0,1 nM do 0,5 nM). Breksipirazol također ima antagonističko djelovanje na noradrenergičke receptore $\alpha_{1B/2C}$ prema kojima ima afinitet u istom subnanomolarnom rasponu K_i (K_i: 0,2 nM do 0,6 nM).

Farmakodinamički učinci

Utjecaji genetskih varijacija na farmakodinamički odgovor na brekspiprazol nisu ispitivani.

Učinci na QT-interval

Učinci brekspiprazola na QT-interval bili su procijenjeni u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem. U cjelokupnoj analizi, brekspiprazol nije produljio QT_c-interval u klinički značajnoj mjeri nakon terapijskih i suprat terapijskih doza (4 mg na dan; n = 62 ili 12 mg na dan; n = 53) te nije bila opažena korelacija između koncentracije brekspiprazola i produljenja QT_c-intervala.

Analize podskupina u sveobuhvatnom ispitivanju QT_c-intervala (engl. *thorough QT_c trial*) pokazale su da je produljenje QT_c-intervala bilo veće u ispitanica nego u ispitanika. U skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 4 mg na dan, maksimalna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti QT_c-intervala prilagođena za placebo iznosila je 5,2 ms (90 % CI: 1,5; 8,9) u muškaraca (n = 48) i 15,0 ms (90 % CI: 7,7, 22,3) u žena (n = 14) 6 sati nakon primjene doze. U skupini liječenoj brekspiprazolom u dozi od 12 mg na dan, maksimalna srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti QT_c-intervala prilagođena za placebo bila je 2,9 ms (90 % CI: -1,2; 6,9) u muškaraca (n = 40) 12 sati nakon primjene doze te 10,4 ms (90 % CI: 2,7, 18,2) u žena (n = 13) 24 sata nakon doziranja. Budući da je u ispitivanje bio uključen manji broj ispitanica nego ispitanika, nije moguće donijeti konačan zaključak.

Klinička djelotvornost

Odrasli:

Djelotvornost i sigurnost brekspiprazola u liječenju odraslih sa shizofrenijom bila je ispitana u dva multinacionalna i jednom regionalnom (Japan) randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju fiksne doze u trajanju od 6 tjedana (ispitivanja 1 do 3), jednom multinacionalnom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo i referentnim lijekom (kvetiapinom) kontroliranom kliničkom ispitivanju fleksibilne doze u trajanju od 6 tjedana (ispitivanje 4) te jednom multinacionalnom, placebo kontroliranom ispitivanju terapije održavanja u trajanju od 52 tjedna (ispitivanje 5). Ispitivanja su uključila 2690 bolesnika u dobi od 18 godina do 65 godina.

U ispitivanjima 1, 2 i 3, brekspiprazol je bio titriran kako je opisano u dijelu 4.2, uz primjenu 1 mg tijekom 4 dana, nakon čega je slijedila primjena 2 mg od 5. do 7. dana. Potom je 8. dana doza bila povišena na 4 mg u nekim terapijskim skupinama.

Kratkotrajna ispitivanja

U tri kratkotrajna ispitivanja fiksne doze (ispitivanja 1, 2 i 3), ispitanici su bili randomizirani u skupinu koja je primala brekspiprazol u dozi od 2 mg jedanput dnevno, skupinu koja je primala brekspiprazol u dozi od 4 mg jedanput dnevno ili skupinu koja je primala placebo.

Ispitivanje 4 procjenjivalo je djelotvornost, sigurnost i podnošljivost brekspiprazola u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 4 mg na dan te 400 mg do 800 mg kvetiapina s produljenim oslobađanjem (XR) zbog provjere osjetljivosti ispitivanja. U tim kratkotrajnim ispitivanjima, primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao srednja vrijednost promjene od početka do 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ocjenskoj ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), upitniku s više dijelova koji se sastoji od pet faktora za procjenu pozitivnih simptoma, negativnih simptoma, dezorganiziranih misli, nekontroliranog neprijateljskog ponašanja/uzbuđenosti i tjeskobe/depresije.

Ključna sekundarna mjera ishoda u ispitivanjima 1, 2 i 4 bila je opći klinički dojam o težini (engl. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) shizofrenije, tj. kliničareva procjena težine bolesti u 7 stupnjeva. CGI-S je bio procijenjen i u ispitivanjima 3 i 5 kao sekundarna mjera ishoda.

Učinci brekspiprazola također su bili procijenjeni na velikom broju prethodno određenih sekundarnih mjera ishoda: rezultat za specifične aspekte simptoma shizofrenije (rezultat na podljestvici PANSS-a za pozitivne simptome, rezultat na podljestvici PANSS-a za negativne simptome, rezultat na

komponenti PANSS-a za uzbuđenje [engl. *PANSS Excited Component*, PEC], Marderovi faktori u PANSS-u [engl. *PANSS Marder factors*] pozitivni, negativni, dezorganizirane misli, nekontrolirano neprijateljsko ponašanje/uzbuđenje i tjeskoba/depresija) i analize odgovora (definirane kao 30 %-tno poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici PANSS u usporedbi s početnim ili rezultat CGI-I od 1 [jako veliko poboljšanje] ili 2 [veliko poboljšanje]).

Djelotvornost breksipirazola dokazana je u ispitivanju 1 i za dozu od 2 mg na dan i za dozu od 4 mg na dan, što je u ispitivanju 2 ponovljeno samo za breksipirazol u dozi od 4 mg na dan te u ispitivanju 3 samo za breksipirazol u dozi od 2 mg na dan.

U ispitivanju fleksibilne doze, ispitivanju 4, ispitanici u skupini liječenoj breksipirazolom imali su u 6. tjednu brojčano veće poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici PANSS nego ispitanici u skupini koja je primala placebo, iako razlika u 6. tjednu nije dosegla statističku značajnost u analizi primarne mjere djelotvornosti ($p = 0,0560$, vidjeti tablicu 2). U istom je ispitivanju kontrola referentnim lijekom, kvetiapienom XR dodanom samo zbog osjetljivosti ispitivanja, odvojena od placeba.

Tablica 2: Rezultati primarne mjere djelotvornosti u 6-tjednim ispitivanjima kod shizofrenije

Ispitivanje	Terapijska skupina	n	Primarna mjera djelotvornosti: PANSS			
			Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata ^{a, b} (95 % CI)	p-vrijednost
1	Breksipirazol (2 mg na dan)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Breksipirazol (4 mg na dan)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Breksipirazol (2 mg na dan)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Breksipirazol (4 mg na dan)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Breksipirazol (2 mg na dan)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Breksipirazol (4 mg na dan)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Breksipirazol (2 mg na dan do 4 mg na dan)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD standardna devijacija
SE standardna pogreška
CI interval pouzdanosti
* liječenje statistički značajno superiorno placebo

- a razlika (brekspiprazol minus placebo) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata u 6. tjednu
- b Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata, 95 % CI i p-vrijednosti u pojedinačnim ispitivanjima bile su dobivene analizom pomoću mješovitog modela s ponovljenim mjerenjima (engl. *Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) na sljedeći način: fiksni učinci interakcije mjesta, liječenja, dolaska i liječenja po dolasku, uz interakciju početnih vrijednosti i početnih vrijednosti po dolasku kao kovarijate. Upotrijebljena je struktura nestrukturirane matrice varijance-kovarijance.

Primarna statistička analiza provedena je pomoću MMRM modela s imputacijom podataka koji slučajno nedostaju (engl. *Missing At Random*, MAR). Rezultati analize osjetljivosti pomoću višestruke imputacije na temelju placeba (engl. *placebo based multiple imputation*, PMI) bili su u skladu s primarnom analizom.

Rezultati za (ključni) parametar sekundarnog ishoda i dodatne mjere ishoda potkrijepili su primarnu mjeru ishoda.

Ispitivanje 1 pokazalo je također statistički značajno veće poboljšanje u CGI-S, ključnoj sekundarnoj mjeri djelotvornosti, u 6. tjednu u skupinama koje su primale doze od 2 mg na dan odnosno 4 mg na dan u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Zbog hijerarhije testova, može se smatrati da veće poboljšanje u CGI-S i pri dozi od 2 mg na dan i pri dozi od 4 mg na dan samo potkrepljuje ispitivanja 2, 3 i 4 (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3: Rezultati ključne sekundarne mjere djelotvornosti u 6-tjednim ispitivanjima kod shizofrenije

Ispitivanje	Terapijska skupina	n	Ključna sekundarna mjera djelotvornosti: CGI-S			
			Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata ^a (95 % CI)	p-vrijednost
1	Brekspiprazol (2 mg na dan)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Brekspiprazol (4 mg na dan)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brekspiprazol (2 mg na dan)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Brekspiprazol (4 mg na dan)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brekspiprazol (2 mg na dan)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Brekspiprazol (4 mg na dan)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--

Ispitivanje	Terapijska skupina	n	Ključna sekundarna mjera djelotvornosti: CGI-S			
			Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata ^a (95 % CI)	p-vrijednost
4	Breksipirazol* (2 mg na dan do 4 mg na dan) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD standardna devijacija

SE standardna pogreška

CI interval pouzdanosti

* liječenje statistički značajno superiorno placebo

a razlika (breksipirazol minus placebo) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata u 6. tjednu

b srednja vrijednost doze 3,5 mg na dan

Ispitivanje održavanja djelotvornosti

U ispitivanju 5, dugotrajnom ispitivanju provedenom radi procjene održanja učinka breksipirazola procjenom produljenja razdoblja do prijetjećeg relapsa shizofrenije, bolesnici sa shizofrenijom koji su odgovorili na liječenje breksipirazolom u dozi od 1 mg na dan do 4 mg na dan, bili su stabilizirani tijekom 12 tjedana do 36 tjedana te potom randomizirani na dvostruko slijep način da nastave liječenje stabilizirajućom dozom breksipirazola (n = 96) ili da primaju placebo (n = 104) tijekom 52 tjedna ili do pojave relapsa.

Primarna analiza vremena do prijetjećeg relapsa pokazala je da su bolesnici koji su uzimali breksipirazol imali značajno dulje vrijeme do relapsa u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (p < 0,0001). U 52. tjednu breksipirazol (13,5 %) je smanjio rizik od prijetjećeg relapsa za 71 % u usporedbi s placebom (38,5 %). Tijekom stabilizacije breksipirazol je poboljšao kliničke simptome (procijenjene ljestvicom PANSS, CGI-S i CGI-I [analiza kovarijance [ANCOVA] s imputacijom posljednjeg provedenog promatranja [engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF]]) i funkcioniranje (procijenjeno Općom procjenom funkcioniranja [engl. *Global Assessment of Functioning*, GAF] [ANCOVA LOCF]). Ta su poboljšanja održana tijekom dvostruko slijepe faze održavanja u trajanju od 52 tjedna u bolesnika liječenih breksipirazolom, dok se u bolesnika randomiziranih da primaju placebo pokazalo pogoršanje rezultata na ljestvici PANSS, CGI-S i CGI-I te GAF-u (ANCOVA LOCF). Breksipirazol je održao kontrolu simptoma i funkcioniranje u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost breksipirazola u liječenju pedijatrijskih bolesnika sa shizofrenijom bila je ispitana u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom i placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana (ispitivanje 6) i jednom dugotrajnom, otvorenom ispitivanju u trajanju od 24 mjeseca. Kratkotrajno ispitivanje uključivalo je 110 bolesnika randomiziranih da primaju breksipirazol, 101 bolesnika da prima aripirazol za ispitivanje osjetljivosti i 104 bolesnika da primaju placebo, prosječne dobi od 15 godina.

U kratkotrajnom ispitivanju (ispitivanje 6) bolesnici su primali ili breksipirazol u dozi od 2 do 4 mg na dan, aripirazol u dozi od 10 do 20 mg na dan ili placebo.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti definirana je kao srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 6. tjedna u ukupnom rezultatu na ocjenskoj ljestvici pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije (PANSS).

U usporedbi s placebom, brekspiprazol u dozi od 2 do 4 mg na dan i aripiprazol pokazali su statistički značajna poboljšanja na temelju srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu na ljestvici PANSS.

Završene analize iz dugotrajnog ispitivanja s fleksibilnim dozama brekspiprazola od 1 do 4 mg na dan pokazale su održano poboljšanje simptoma od početka ispitivanja do 24. mjeseca u ukupnom rezultatu na ljestvici PANSS.

Tablica 4: Rezultati primarne mjere djelotvornosti u 6-tjednom ispitivanju kod shizofrenije u pedijatrijskih bolesnika

Ispitivanje	Terapijska skupina	n	Primarna mjera djelotvornosti: PANSS			
			Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE)	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata ^a (95 % CI)	p-vrijednost
6	Brekspiprazol (2 mg na dan do 4 mg na dan)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55; -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg na dan do 20 mg na dan)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8; -2,21)	0,0032
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SD standardna devijacija

SE standardna pogreška

CI interval pouzdanosti

* liječenje statistički značajno superiorno placebo

a razlika (brekspiprazol minus placebo) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti dobivenoj metodom najmanjih kvadrata u 6. tjednu

b Uzorak za djelotvornost uključuje liječene ispitanike koji imaju početnu i najmanje 1 procjenu djelotvornosti nakon početne procjene za ukupni rezultat na ljestvici PANSS.

Nadalje, smatra se da farmakokinetička/farmakodinamička analiza potvrđuje usporedbu podataka o kliničkoj djelotvornosti između adolescenata i odraslih sa shizofrenijom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Brekspiprazol se apsorbira nakon primjene tablete, a vršne koncentracije u plazmi postiže unutar 4,0 sata nakon primjene jedne doze; apsolutna peroralna bioraspoloživost formulacije u obliku tablete je 95,1 %. Koncentracije brekspiprazola u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 10 dana do 12 dana doziranja. Primjena tablete brekspiprazola od 4 mg sa standardnim visokomasnim obrokom nije značajno utjecala na C_{max} ili AUC brekspiprazola. Nakon primjene jedne i višestrukih doza jedanput dnevno, izloženost brekspiprazolu (C_{max} i AUC) povećava se proporcionalno primijenjenoj dozi. Na temelju ispitivanja *in vivo*, brekspiprazol nije ni supstrat niti inhibitor efluksnih prijenosnika poput proteina višestruke rezistencije na lijekove (engl. *Multi Drug Resistance*, MDR) 1 (P-gp) i BCRP-a.

Distribucija

Breksipirazol ima veliki volumen distribucije nakon intravenske primjene ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), što ukazuje na ekstravaskularnu distribuciju. Breksipirazol se u visokom postotku veže za proteine plazme (više od 99 %) serumski albumin i $\alpha 1$ -kiselikoprotein te oštećenje bubrega ili jetre ne utječe na njegovo vezanje za proteine. Na temelju rezultata ispitivanja *in vitro*; varfarin, diazepam i digitoksin ne utječu na vezanje breksipirazola za proteine.

Biotransformacija

Na temelju ispitivanja metabolizma *in vitro* pomoću rekombinantnog ljudskog citokroma P450 pokazalo se da je metabolizam breksipirazola uglavnom posredovan CYP3A4 i CYP2D6 i dovodi do stvaranja oksidativnih metabolita. Na temelju podataka *in vitro* pokazalo se da breksipirazol gotovo uopće ili nimalo ne inhibira druge izoenzime CYP450. *In vivo* je metabolizam breksipirazola uglavnom posredovan CYP3A4 i CYP2D6, što dovodi do stvaranja oksidativnih metabolita s time da je samo jedan metabolit, DM-3411, prisutan u plazmi s više od 10 % izloženosti u plazmi.

U stanju dinamičke ravnoteže, DM-3411 predstavlja 23,1 % do 47,7 % izloženosti breksipirazolu (AUC) u plazmi. Potrebno je naglasiti da su neklinička ispitivanja *in vivo* pokazala da je izloženost mozga metabolitu DM-3411 pri klinički značajnoj izloženosti breksipirazolu u plazmi bila ispod granice mjerljivosti. Stoga se smatra da DM-3411 ne pridonosi terapijskim učincima breksipirazola.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze breksipirazola označenog izotopom [^{14}C], približno 24,6 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a 46 % u stolici. Manje od 1 % nepromijenjenog breksipirazola izlučeno je u mokraći, a približno 14 % peroralne doze otkriveno je u nepromijenjenom obliku u stolici. Prividni peroralni klirens tablete breksipirazola nakon primjene jedanput dnevno je $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Nakon višestruke primjene breksipirazola jedanput dnevno, terminalni poluvijek eliminacije breksipirazola iznosi 91,4 sata, a njegovog glavnog metabolita DM-3411 85,7 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika breksipirazola proporcionalna je dozi i ne mijenja se tijekom vremena nakon primjene jedne doze (od 0,2 mg do 8 mg) ili višestrukih doza (od 0,5 mg do 4 mg) jedanput dnevno.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob

Nakon primjene jedne doze breksipirazola (2 mg), sistemska izloženost breksipirazolu (C_{max} i AUC) u starijih ispitanika (stariji od 65 godina) bila je slična onoj u odraslih ispitanika (u dobi od 18 godina do 45 godina; vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol

Populacijska farmakokinetička procjena pokazala je da je spol statistički značajna kovarijata. Procijenjeno je da je izloženost (AUC) breksipirazolu 25 % veća u žena nego u muškaraca (vidjeti dio 4.8).

Etnička pripadnost

Iako nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja, populacijska farmakokinetička procjena nije pokazala nikakve klinički značajne razlike u farmakokinetici breksipirazola povezane s etničkom pripadnošću.

Genotip CYP2D6

Populacijska farmakokinetička procjena pokazuje da spori metabolizatori CYP2D6 imaju 47 % veću izloženost breksipirazolu u usporedbi s brzim metabolizatorima (vidjeti dio 4.2).

Pušenje

Na temelju ispitivanja pomoću enzima ljudske jetre *in vitro*, brekspiprazol nije supstrat CYP1A2. Stoga pušenje ne bi smjelo utjecati na farmakokinetiku brekspiprazola.

Oštećenje funkcije bubrega

AUC peroralnog brekspiprazola (jedne doze od 3 mg) u ispitanika ($n = 10$) s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min) u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima bio je povećan za 68 %, dok mu se C_{max} nije promijenio. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $CL_{cr} < 60$ ml/min) maksimalna preporučena doza snižena je na 3 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

AUC peroralnog brekspiprazola (jedne doze od 2 mg) u ispitanika ($n = 22$) s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A, B, i C) u usporedbi s odgovarajućim zdravim ispitanicima bio je povećan za 24 % kod blagog oštećenja funkcije jetre i 60 % kod umjerenog oštećenja funkcije jetre, dok se kod teškog oštećenja jetre nije promijenio. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadiji B i C) maksimalna preporučena doza snižena je na 3 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

U 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 13 do 17 godina provedeno je farmakokinetičko ispitivanje s višestrukim dozama (0,5; 1; 2; 3 ili 4 mg na dan). Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je sistemska izloženost (C_{max} i AUC) brekspiprazola u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) bila usporediva s onom u odraslih bolesnika u rasponu doza od 0,5 do 4 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i majmuna uglavnom su bili povezani s pojačanim farmakološkim djelovanjem brekspiprazola. Nisu se mogle izračunati margine sigurnosti na temelju $AUC_{0-24 h}$ pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 4 mg na dan ni u ženki ni u mužjaka štakora i majmuna.

Kardiovaskularna toksičnost

Nakon peroralne primjene, brekspiprazol je snizio krvni tlak i produljio QT-interval u ispitivanju sigurnosne farmakologije u svjesnog mužjaka psa, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u mužjaka i ženki majmuna te u ispitivanjima toksičnosti u muške i ženske mladunčadi psa. Učinak brekspiprazola na sniženje krvnog tlaka pripisuje se očekivanoj blokadi α_1 -adrenergičkih receptora u perifernim krvnim žilama.

Genotoksičnost, kancerogenost

Brekspiprazol nije pokazao genotoksični potencijal niti u *in vitro* ni u *in vivo* ispitivanjima pri klinički značajnoj izloženosti. Peroralno primijenjen brekspiprazol nije povećao incidenciju tumora u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u mužjaka i ženki štakora i mužjaka miša pri izloženosti do 4,4 puta odnosno 3,1 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude. U ženki miša opažena je povećana incidencija adenokarcinoma i adenoskvamoznog karcinoma mliječne žlijezde te adenoma prednjeg režnja hipofize pri sličnim ili čak nižim klinički značajnim izloženostima: ovi prolaktinom posredovani endokrini tumori također su bili opaženi u glodavaca kod primjene drugih antipsihotika, a njihova klinička važnost nije poznata.

Reproduktivna toksičnost

Nakon peroralne primjene brekspiprazol nije utjecao na plodnost mužjaka štakora, ali je produljio diestrus i smanjio plodnost ženki pri sličnim ili čak nižim razinama izloženosti od kliničkih koje se postižu kod maksimalne preporučene doze u ljudi (MRHD). Opaženi su značajno povećani

preimplantacijski gubici pri razinama 4,1 puta većima od kliničke izloženosti pri MRHD. U ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti brekspiprazol nije bio teratogen u štakora kojima se davao peroralno do razine izloženosti (na temelju podataka u negravidnih ženki štakora) kakva se klinički postiže pri MRHD. U kunića su opažene malformacije kralježnice u 3 fetusa iz 2 legla pri peroralnim dozama brekspiprazola toksičnima za majku koje su odgovarale izloženosti približno 16,5 puta većoj od kliničke izloženosti pri MRHD.

U ispitivanju prenatalne/postnatalne razvojne toksičnosti u kojem se brekspiprazol peroralno primjenjivao u štakora opaženi su zastoj u rastu i fizičkom razvoju te narušena vijabilnost potomstva pri dozama brekspiprazola toksičnima za majku.

Dokazan je prijenos brekspiprazola na fetuse nakon peroralne primjene u skotnih ženki štakora te u mlijeko pri koncentracijama koje su uglavnom bile usporedive s razinama opaženima u majčinoj krvi.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Brekspiprazol je vrlo postojan i jako bioakumulativan, ali nije toksičan za okoliš: moguć ulazak brekspiprazola u kontinentalni hranidbeni lanac mogao biti izvor zabrinutosti (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
mikrokristalična celuloza
djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
pročišćena voda

Ovojnica tablete

hipromeloza (E 464)
talk (E 553b)
titanijev dioksid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

željezov oksid (E 172) (žuti, crveni, crni)

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

željezov oksid (E 172) (žuti, crveni)

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

željezov oksid (E 172) (žuti)

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

željezov oksid (E 172) (žuti, crni)

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

željezov oksid (E 172) (crveni, crni)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

RXULTI 0,25 mg i 0,5 mg filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta u aluminij/PVC blisterima.

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

10, 28 ili 56 filmom obloženih tableta u aluminij/PVC blisterima.

RXULTI 2 mg, 3 mg i 4 mg filmom obložene tablete

28 ili 56 filmom obloženih tableta u aluminij/PVC blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/001 (28 filmom obloženih tableta)

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/002 (28 filmom obloženih tableta)

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/003 (10 filmom obloženih tableta)

EU/1/18/1294/004 (28 filmom obloženih tableta)

EU/1/18/1294/008 (56 filmom obloženih tableta)

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/005 (28 filmom obloženih tableta)

EU/1/18/1294/009 (56 filmom obloženih tableta)

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/006 (28 filmom obloženih tableta)

EU/1/18/1294/010 (56 filmom obloženih tableta)

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1294/007 (28 filmom obloženih tableta)

EU/1/18/1294/011 (56 filmom obloženih tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. srpnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,25 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1294/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

RXULTI 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1294/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

RXULTI 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RXULTI 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RXULTI 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RXULTI 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg brekspiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

RXULTI 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete
brekspiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

brekspiprazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je RXULTI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RXULTI
3. Kako uzimati RXULTI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati RXULTI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je RXULTI i za što se koristi

RXULTI sadrži djelatnu tvar brekspiprazol koja pripada skupini lijekova pod nazivom antipsihotici.

Primjenjuje se za liječenje shizofrenije u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 13 ili više godina – bolest kod koje bolesnici čuju, vide ili osjećaju stvari koje ne postoje, sumnjičavi su, nepovezano govore te su ponašanjem i emocionalno otupjeli. Bolesnici također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

RXULTI može pomoći da se ti simptomi zadrže pod kontrolom i spriječi njihova ponovna pojava dok traje liječenje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati RXULTI

Nemojte uzimati RXULTI

- ako ste alergični na brekspiprazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah obavijestite liječnika ako

- osjetite kombinaciju vrućice, znojenja, ubrzanog disanja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti (mogu biti znakovi malignog neuroleptičkog sindroma).
- razmišljate o samoozljeđivanju ili samoubojstvu ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počiniti samoubojstvo. Samoubilačke misli i ponašanja vjerojatnija su na početku liječenja.
- Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažnu potrebu ili žudnju za ponašanjem koje za Vas nije uobičajeno, te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da se bavite nekim aktivnostima koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. To se naziva

poremećaj kontrole nagona te može uključivati ponašanje kao što je ovisnost o kockanju, prekomjerno jedenje ili trošenje, neuobičajeno izražen seksualni poriv ili zaokupljenost povećanom količinom seksualnih misli ili osjećaja. Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka.

- imate teškoće s gutanjem.
- imate ili ste imali smanjen broj bijelih krvnih stanica u krvi i dobijete vrućicu ili neki drugi znak infekcije. To se može dogoditi ako su Vam, primjerice, drugi lijekovi koje ste prije uzimali smanjili broj bijelih krvnih stanica. Liječnik će Vam redovito određivati broj bijelih krvnih stanica u krvi kako bi se rizik od bolesti pod nazivom leukopenija, neutropenija i agranulocitoza smanjio na najmanju mjeru. Važno je da redovito obavljate krvne pretrage jer ta stanja mogu imati smrtni ishod. Liječnik će Vam odmah prekinuti liječenje ako Vam broj bijelih krvnih stanica u krvi bude prenizak.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete RXULTI ili tijekom liječenja ako imate

- ili ste imali probleme sa srcem ili preboljeli moždani udar, osobito ako znate da imate ostale rizične čimbenike za moždani udar.
- demenciju (gubitak pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), osobito ako ste starije dobi.
- nepravilne otkucaje srca ili je netko drugi u Vašoj obitelji imao nepravilne otkucaje srca (uključujući takozvano produljenje QT-intervalu uočeno na EKG-u). Obavijestite svog liječnika ako uzimate neke druge lijekove za koje se zna da produljuju QT-interval.
- neravnotežu elektrolita (probleme s količinom soli u krvi).
- ili ste imali nizak ili visok krvni tlak.
- krvne ugruške u povijesti bolesti ili ako netko drugi u Vašoj obitelji ima krvne ugruške u povijesti bolesti, jer su lijekovi za shizofreniju povezani sa stvaranjem krvnih ugrušaka.
- ili ste imali omaglicu pri ustajanju zbog pada krvnog tlaka, što može uzrokovati nesvjesticu.
- ili ste prije imali probleme s kretanjem pod nazivom ekstrapiramidni simptomi. Oni mogu uključivati nagle pokrete, grčeve, nemir ili usporene kretanje.
- ako ste ikada osjećali ili počnete osjećati nemir i nesposobnost da mirno sjedite. Ti se simptomi mogu pojaviti rano tijekom liječenja. Ako se to dogodi, obratite se liječniku.
- šećernu bolest ili rizične čimbenike za šećernu bolest (npr. pretilost ili ako netko drugi u obitelji ima šećernu bolest). Liječnik će Vam morati redovito provjeravati razinu šećera u krvi jer je ovaj lijek može povišiti. Znakovi visoke razine šećera u krvi su pretjerana žeđ, obilno mokrenje, pojačan apetit i osjećaj slabosti.
- napada je ili epilepsiju u povijesti bolesti.
- ako ste ikad udahnuili hranu, želučanu kiselinu ili slinu u pluća što je uzrokovalo bolest pod nazivom aspiracijska pneumonija.
- povišene razine hormona prolaktina ili tumor hipofize.

Povećanje tjelesne težine

Ovaj lijek može uzrokovati značajno povećanje tjelesne težine, što Vam može ugroziti zdravlje. Liječnik će Vam stoga redovito kontrolirati tjelesnu težinu i masnoće u krvi.

Tjelesna temperatura

Dok uzimate RXULTI, morate izbjegavati prekomjerno zagrijavanje tijela ili dehidraciju. Izbjegavajte pretjeranu tjeleovježbu i pijte puno vode.

Djeca i adolescenti

Djeca mlađa od 13 godina ne smiju uzimati ovaj lijek. Sigurnost i učinkovitost u tih bolesnika nisu procijenjene.

Drugi lijekovi i RXULTI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

RXULTI može pojačati učinak lijekova koji se primjenjuju za snižavanje krvnog tlaka. Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate lijek koji Vam drži krvni tlak pod kontrolom.

Uzimanje lijeka RXULTI s nekim lijekovima može značiti da će Vam liječnik trebati promijeniti dozu lijeka RXULTI ili drugih lijekova. Osobito je važno napomenuti liječniku da uzimate sljedeće lijekove:

- lijekove za regulaciju srčanog ritma (kao što je kinidin),
- antidepresive ili biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije i tjeskobe (kao što su fluoksetin, paroksetin, gospina trava),
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što je itrakonazol),
- ketokonazol (primjenjuje se za liječenje Cushingova sindroma kod kojeg tijelo proizvodi previše kortizola),
- određene lijekove za liječenje HIV-infekcije (kao što je ritonavir),
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin, fenobarbital),
- antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija (kao što je klaritromicin),
- određene antibiotike koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (kao što je rifampicin),
- lijekove kao što je moksifloksacin (antibiotik), za koje je poznato da produljuju QT-interval (važna mjera rada srca vidljiva na elektrokardiogramu [EKG]),
- lijekove koji mijenjaju koncentracije soli u tijelu (uzrokujući takozvanu neravnotežu elektrolita), primjerice tablete za izmokravanje kao što su furosemid i bendroflumetiazid,
- lijekove koji povišuju razinu enzima pod nazivom kreatin fosfokinaza (CPK), primjerice lijekove poznate kao statini (npr. simvastatin) za snižavanje kolesterola u krvi,
- lijekove koji utječu na središnji živčani sustav kao što je kodein (liječnik za ublažavanje kašlja) ili morfin (za liječenje jakih bolova).

RXULTI s hranom i alkoholom

RXULTI se može uzimati s hranom ili bez nje. Alkohol je potrebno izbjegavati jer može utjecati na djelovanje ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se uzimati RXULTI tijekom trudnoće. Ako ste u dobi kada možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate RXULTI. Novorođenčad majki koje su uzimale ovaj lijek tijekom zadnja tri mjeseca trudnoće mogu pokazivati sljedeće simptome: drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost mišića, pospanost, nemir, teškoće s disanjem i teškoće s hranjenjem. Ako Vaše dijete ima bilo koji od ovih simptoma, morate se obratiti liječniku.

Ako uzimate RXULTI, upitajte liječnika koji je najbolji način da hranite svoje dijete. Liječnik će razmotriti korist terapije za Vas i korist dojenja za dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Postoji mogućnost da bi ovaj lijek mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Provjerite da ne osjećate omaglicu ili pospanost prije nego što počnete upravljati vozilom ili rukovati strojevima. Nemojte upravljati vozilima niti se koristiti alatima ili strojevima dok se ne uvjerite da lijek ne utječe negativno na Vas.

RXULTI sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati RXULTI

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek će Vam obično davati u sve višoj dozi na sljedeći način:

Za odrasle:

- tijekom prva 4 dana uzmite jednu filmom obloženu tabletu od 1 mg na dan
- od 5. dana do 7. dana uzmite dvije filmom obložene tablete od 1 mg na dan
- od 8. dana nadalje, svaki dan uzmite jednu filmom obloženu tabletu one jačine koju Vam propiše liječnik.

Pedijatrijski bolesnici:

- tijekom prva 4 dana uzmite jednu filmom obloženu tabletu od 0,5 mg na dan
- od 5. dana do 7. dana uzmite jednu filmom obloženu tabletu od 1 mg na dan
- od 8. dana nadalje, svaki dan uzmite jednu filmom obloženu tabletu one jačine koju Vam propiše liječnik.

Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu do maksimalno 4 mg jedanput na dan.

Nije važno uzimate li ovaj lijek s hranom ili bez nje.

Ako ste uzimali drugi lijek za liječenje shizofrenije prije nego što ste počeli uzimati RXULTI, liječnik će odlučiti hoće li se njegova primjena prekinuti postupno ili odjednom te kako prilagoditi dozu lijeka RXULTI. Ako prelazite s lijeka RXULTI na druge lijekove, liječnik će Vas također uputiti kako to učiniti.

Bolesnici koji imaju probleme s bubrezima

Ako imate probleme s bubrezima, liječnik Vam može prilagoditi dozu ovog lijeka.

Bolesnici koji imaju probleme s jetrom

Ako imate probleme s jetrom, liječnik Vam može prilagoditi dozu ovog lijeka.

Ako uzmete više lijeka RXULTI nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka RXULTI od propisane doze, odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Ne zaboravite ponijeti pakiranje lijeka sa sobom tako da bude jasno što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti lijek RXULTI

Ako ste zaboravili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i nastavite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste propustili uzeti dvije ili više doza, obratite se svom liječniku.

Ako prestanete uzimati lijek RXULTI

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, njegovo će djelovanje prestati. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati ili prestati uzimati svoju dnevnu dozu lijeka RXULTI, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite, jer se simptomi mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom liječenja možete razviti sljedeće ozbiljne nuspojave koje zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju.

Odmah obavijestite liječnika ako imate:

- misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi ili počinili samoubojstvo ili pokušaj samoubojstva (*manje česta nuspojava* – može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- kombinaciju vrućice, znojenja, ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti. To mogu biti znakovi takozvanog neuroleptičkog malignog sindroma (nije poznato u koliko se ljudi

- pojavljuje).
- nepravilnosti srčanog ritma koje mogu biti posljedica abnormalnih živčanih impulsa u srcu, nepravilan nalaz na pregledu srca (EKG), produljenje QT-intervalu – nije poznato u koliko ljudi se pojavljuje.
- simptome povezane s krvnim ugrušcima u venama, osobito u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća, uzrokujući bol u prsnoj koži i poteškoće s disanjem (*manje česta nuspojava* – može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- na pretragama krvi, liječnik Vam može pronaći veće količine prolaktina u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osip
- povećanje tjelesne težine
- akatizija (neugodan osjećaj unutarnjeg nemira i nesavladiva potreba za neprekidnim kretanjem)
- omaglica
- drhtanje
- osjećaj pospanosti
- proljev
- mučnina
- bol u gornjem dijelu trbuha
- bol u leđima
- bol u rukama ili nogama ili oboje
- na krvnim pretragama, liječnik Vam može pronaći veće količine kreatin kinaze (koja se još naziva kreatin fosfokinaza) u krvi (enzim važan za rad mišića).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijska reakcija (npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača)
- parkinsonizam – zdravstveno stanje s mnoštvom različitih simptoma koji uključuju smanjene ili usporene pokrete, usporene misli, iznenadno trzanje prilikom savijanja udova (ukočenost kao kod zupčastog kotača), sitne korake uz povlačenje nogu pri hodu, drhtanje, neznatnu izražajnost lica ili bezizražajno lice, ukočenost mišića, slinjenje
- omaglica pri ustajanju zbog pada krvnog tlaka, što može uzrokovati nesvjesticu
- kašalj
- kvarenje zubi ili karijes (zubni karijes)
- vjetrovi
- bol u mišićima
- povišen krvni tlak
- na krvnim pretragama, liječnik Vam može pronaći veće količine triglicerida u krvi
- na krvnim pretragama, liječnik Vam može pronaći povećane razine jetrenih enzima.

Druge nuspojave (nije poznato u koliko se osoba pojavljuju):

- napadaji
- mišićna slabost, osjetljivost ili bol, osobito ako se istodobno loše osjećate, imate povišenu tjelesnu temperaturu ili tamnu boju mokraće. To može biti uzrokovano neuobičajenom razgradnjom mišića, što može biti stanje opasno po život i dovesti do problema s bubrezima (stanje pod nazivom rabdomioliza)
- simptomi ustezanja u novorođenčadi ako je majka uzimala ovaj lijek tijekom trudnoće
- nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za vršenje radnji koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos ozbiljnim posljedicama za Vas ili Vašu obitelj
 - promijenjen ili povećan seksualni interes i ponašanje koje značajno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačan seksualni poriv

- pretjerano kupovanje koje se ne može kontrolirati
- prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi).

Obavijestite liječnika ako primijetite neko od ovih ponašanja, tako da možete raspraviti o načinima njihova zbrinjavanja ili smanjivanja simptoma.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati RXULTI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što RXULTI filmom obložene tablete sadrže

- Djelatna tvar je brekspiprazol.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,25 mg brekspiprazola.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg brekspiprazola.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg brekspiprazola.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg brekspiprazola.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg brekspiprazola.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg brekspiprazola.

- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat (pogledajte dio 2 „RXULTI sadrži laktozu“), kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, pročišćena voda.

Ovojnica tablete:

Hipromeloza (E 464), talk (E 553b), titanijev dioksid (E 171).

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid (E 172) (žuti, crveni, crni)

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid (E 172) (žuti, crveni)

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

Željezov oksid (E 172) (žuti)

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete
Željezov oksid (E 172) (žuti, crni)

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete
Željezov oksid (E 172) (crveni, crni)

Kako RXULTI filmom obložene tablete izgledaju i sadržaj pakiranja

RXULTI 0,25 mg filmom obložene tablete

Svjetlosmeđa, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 0.25 na jednoj strani.

RXULTI 0,5 mg filmom obložene tablete

Svjetlonarančasta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 0.5 na jednoj strani.

RXULTI 1 mg filmom obložene tablete

Svjetložuta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 1 na jednoj strani.

RXULTI 2 mg filmom obložene tablete

Svjetlozelena, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 2 na jednoj strani.

RXULTI 3 mg filmom obložene tablete

Svjetloljubičasta, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 3 na jednoj strani.

RXULTI 4 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, promjera 6 mm, blago konveksna, s kosim rubovima i utisnutim BRX i 4 na jednoj strani.

RXULTI filmom obložene tablete isporučuju se u aluminij/PVC blisterima koji sadrže 10, 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides-Sophia Antipolis,

06560 Valbonne

Francuska

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 1030

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4600 720

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

PortugalLundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.

Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Swixx Biopharma S.R.L

Tel: +40 37 1530 850

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.