

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 45,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 45,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 45 mg laktoze (v obliki monohidrata).

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 44,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 43,1 mg laktoze (v obliki monohidrata).

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg brekspiprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 42,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rjava, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 0.25 na eni strani.

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžna, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm, z vtisnjeno oznako BRX in 0.5 na eni strani.

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumena, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm, z vtisnjeno oznako BRX in 1 na eni strani.

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm, z vtisnjeno oznako BRX in 2 na eni strani.

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijolična, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm, z vtisnjeno oznako BRX in 3 na eni strani.

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm, z vtisnjeno oznako BRX in 4 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RXULTI je indicirano za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 13 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek breksipirazola je 1 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne.

Na podlagi bolnikovega kliničnega odziva in prenašanja lahko odmerek breksipirazola od 5. do 7. dne titriramo na 2 mg enkrat na dan ter nato 8. dan na 4 mg.

Priporočeni ciljni odmerek je od 2 mg do 4 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 4 mg.

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni odmerek breksipirazola je 0,5 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne.

Odmerek breksipirazola je treba titrirati na 1 mg enkrat na dan od 5. do 7. dne ter nato na 2 mg 8. dan. Tedenski odmerek se lahko poveča v korakih po 1 mg glede na klinični odziv in prenašanje.

Priporočeni ciljni razpon odmerkov je 2 mg do 4 mg enkrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 4 mg.

Prehod iz drugih antipsihotikov na breksipirazol

Pri prehodu z drugih antipsihotikov na breksipirazol je treba razmisliti o postopni navzkrižni titraciji, s postopnim prenehanjem prejšnjega zdravljenja med uvajanjem zdravljenja z breksipirazolom.

Prehod na druge antipsihotike z breksipirazola

Pri prehodu na druge antipsihotike z breksipirazola postopno navzkrižno titriranje ni potrebno. Treba je začeti z dajanjem najmanjšega odmerka novega antipsihotika, medtem ko se zdravljenje z breksipirazolom prekine. Upoštevati je treba, da se bo koncentracija breksipirazola v plazmi postopoma zmanjševala in da se bo popolnoma izločila iz telesa v 1 do 2 tednih.

Posebne populacije

Starejši

Varnosti in učinkovitosti breksipirazola za zdravljenje shizofrenije pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ugotovili (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri tej populaciji ni mogoče svetovati glede najmanjšega učinkovitega/varnega odmerka.

Okvara ledvic

Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvične funkcije je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Največji priporočeni odmerek pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (rezultat po lestvici Child-Pugh ≥ 7) je zmanjšan na 3 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Slabi presnavljalci CYP2D6

Pri bolnikih, pri katerih je znano stanje slabe presnove CYP2D6, je treba odmerke prilagoditi na polovico priporočenih. Pri znanih slabih presnavljalcih CYP2D6, ki jemljejo močne ali zmerno zaviralce CYP3A4, so potrebne nadaljnje spremembe odmerka na četrtno priporočenega odmerka (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Prilagoditve odmerka zaradi interakcij

Prilagoditve odmerkov so potrebne pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce/induktorje CYP3A4 ali močne zaviralce CYP2D6. Če bolnik preneha z jemanjem zaviralca/induktorjev CYP3A4 ali zaviralca CYP2D6, bo morda treba odmerek breksipirazola vrniti na odmerek, ki je bil v uporabi pred uvedbo sočasnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5). V primeru neželenih učinkov kljub prilagoditvi odmerka zdravila RXULTI je treba ponovno oceniti nujnost sočasne uporabe zdravila RXULTI in zaviralca CYP2D6 ali CYP3A4.

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka zdravila RXULTI pri bolnikih, ki so znani slabi presnavljalci CYP2D6, in za sočasno uporabo z zaviralci CYP

Dejavniki	Prilagojeni odmerek
Slabi presnavljalci CYP2D6	
Znani slabi presnavljalci CYP2D6	Dajte polovico priporočenega odmerka
Znani slabi presnavljalci CYP2D6, ki jemljejo močne/zmerne zaviralce CYP3A4	Dajte četrtno priporočenega odmerka
Bolniki, ki jemljejo zaviralce CYP2D6 in/ali zaviralce CYP3A4	
Močni zaviralci CYP2D6	Dajte polovico priporočenega odmerka
Močni zaviralci CYP3A4	Dajte polovico priporočenega odmerka
Močni/zmerni zaviralci CYP2D6 z močnimi/zmernimi zaviralci CYP3A4	Dajte četrtno priporočenega odmerka

Bolniki, ki jemljejo močne induktorje CYP3A4

Če se pri bolnikih, ki so stabilizirani z breksipirazolom, sočasno uporablja močne induktorje CYP3A4 (npr. rifampicin), je treba v 1- do 2-tedenskem obdobju postopno titrirati dnevni odmerek breksipirazola do podvojitve priporočenega odmerka. V skladu s kliničnim odzivom bo odmerek nato morda treba dodatno prilagoditi s povečanjem do največ trikratnega priporočenega dnevnega odmerka. Dnevni odmerek ne sme preseči 12 mg, kadar se breksipirazol uporablja sočasno z močnimi

induktorji CYP3A4. Priporoča se razdeljeno odmerjanje brekspiprazola dvakrat dnevno, saj enkratno odmerjanje povzroči visoko nihanje med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami (glejte poglavje 4.5). Induktorji CYP3A4 učinkujejo na časovno odvisen način in vsaj 2 tedna po njihovi uvedbi lahko traja, da dosežejo največji učinek. Obratno lahko tudi upadanje indukcije CYP3A4 ob prekinitvi zdravljenja traja najmanj 2 tedna.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti brekspiprazola pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 13 let, niso ugotovili. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Filmsko obložene tablete se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med antipsihotičnim zdravljenjem lahko do izboljšanja bolnikovega kliničnega stanja mine od nekaj dni do več tednov. Bolnike je treba ves ta čas natančno spremljati.

Samomorilne misli in vedenje

Psihotične bolezni in težave z nihanjem razpoloženja so neločljivo povezane s pojavnostjo samomorilnega vedenja in v nekaterih primerih so o tem poročali kmalu po uvedbi ali zamenjavi antipsihotičnega zdravljenja, vključno z zdravljenjem z brekspiprazolom (glejte poglavje 4.8). Ob antipsihotičnem zdravljenju je potreben natančen nadzor bolnikov z visokim tveganjem.

Srčno-žilne bolezni

Uporaba brekspiprazola ni bila ovrednotena pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta/ishemične srčne bolezni ali klinično pomembne bolezni srca in ožilja, saj so bili ti bolniki izključeni iz kliničnih preskušanj.

Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo (anamneza miokardnega infarkta ali ishemične bolezni srca, srčnega popuščanja ali motenj prevajanja), možganskožilnimi boleznimi, stanji, ki povzročajo nagnjenost bolnika k hipotenziji (dehidracija, hipovolemija in zdravljenje z zdravili proti visokemu krvnemu tlaku) ali hipertenziji (vključno s pospešeno ali maligno), je treba brekspiprazol uporabljati previdno.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, se lahko razvije podaljšanje intervala QT. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z brekspiprazolom poročali samo o nekaj podaljšanjih intervala QT, ki pa niso bila resna. Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, elektrolitskim neravnovesjem ali v primeru sočasne uporabe z drugimi zdravili, ki naj bi podaljševala interval QT, je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Venska tromboembolija

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Bolniki, ki prejema antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, zato je treba pred in med zdravljenjem z brekspiprazolom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno.

Ortostatska hipotenzija in sinkopa

Neželeni učinki, povezani z ortostatsko hipotenzijo, lahko vključujejo omotico, omedlevico in tahikardijo. Na splošno so ta tveganja največja ob začetku zdravljenja z antipsihotiki in med povečanjem odmerka. Med bolnike z večjim tveganjem za pojav teh neželenih učinkov (npr. starejši)

ali z večjim tveganjem za nastanek zapletov zaradi hipotenzije sodijo bolniki, ki so dehidrirani, hipovolemični ali ki se zdravijo z antihipertenzivnimi zdravili, imajo anamnezo bolezni srca in ožilja (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, ishemija ali motnje prevajanja), anamnezo možgansko-žilne bolezni, pa tudi bolniki, ki še niso prejeli antipsihotikov. Pri takih bolnikih je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku in počasnejši titraciji ter nadzirati ortostatske vitalne znake (glejte poglavje 4.2).

Nevroleptični maligni sindrom (NMS)

V povezavi z zdravljenjem z antipsihotiki, vključno z brekspiprazolom, so poročali o potencialno smrtnem kompleksu simptomov, imenovanem nevroleptični maligni sindrom (NMS) (glejte poglavje 4.8). Klinične manifestacije NMS so hiperpireksija, rigidnost mišic, spremenjen mentalni status in dokazi avtonomne nestabilnosti (nepravilen pulz ali krvni tlak, tahikardija, diaforeza in srčna aritmija). Dodatni znaki lahko vključujejo zvišanje kreatin-fosfokinaze, mioglobinurijo (rabdomiolizo) in akutno ledvično odpoved. Če bolnik razvije znake in simptome, ki kažejo na NMS, ali pa ima nepojasnjeno visoko telesno temperaturo brez dodatnih kliničnih znakov NMS, je treba takoj prekiniti zdravljenje z brekspiprazolom.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Ekstrapiramidni simptomi (vključno z akutno distonijo) so znani učinki skupine antipsihotikov. Pri bolnikih z znano anamnezo EPS je treba brekspiprazol uporabljati previdno.

Tardivna diskinezija

Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, se lahko razvije sindrom potencialno nepovratnih nehotenih diskinetičnih gibov. Čeprav je razširjenost sindroma največja med starejšimi, zlasti starejšimi ženskami, se ni mogoče zanašati na ocene razširjenosti, da bi ob začetku zdravljenja z antipsihotiki napovedali, pri katerih bolnikih obstaja verjetnost, da se bo razvil sindrom. Če se pri bolniku na brekspiprazolu pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Ti simptomi se po prekinitvi zdravljenja lahko začasno poslabšajo ali se celo pojavijo.

Možganskožilni neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z nekaterimi antipsihotiki pri starejših bolnikih z demenco je pri teh bolnikih, v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo, prišlo do večje incidence možganskožilnih neželenih učinkov (cerebrovaskularnih infarktov in prehodnih ishemičnih napadov), vključno s smrtnimi primeri.

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Brekspiprazol ni bil raziskan pri starejših bolnikih z demenco in zato zaradi povečanega tveganja splošne umrljivosti ni priporočljiv za zdravljenje teh bolnikov.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, so poročali o hiperglikemiji, v nekaterih primerih skrajni in povezani s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo ali smrtjo. Dejavniki tveganja, ki lahko bolnikom povečajo nagnjenost k hudim zapletom, vključujejo debelost in družinsko anamnezo sladkorne bolezni.

Bolnike, ki se zdravijo s katerim koli antipsihotikom, vključno z brekspiprazolom, je treba opazovati glede znakov in simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Glukoza v plazmi na tešče je treba oceniti pred začetkom ali kmalu po začetku zdravljenja z antipsihotiki. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba redno spremljati koncentracijo glukoze v plazmi glede poslabšanja njene urejenosti.

Povečanje telesne mase in dislipidemija

Antipsihotiki, vključno z brekspiprazolom, so bili povezani z metaboličnimi spremembami, vključno s povečanjem telesne mase in dislipidemijo. Pri daljšem obdobju zdravljenja z brekspiprazolom so opazili povečano pogostnost povečanja telesne mase (glejte poglavje 4.8). Na začetku zdravljenja je treba oceniti lipidni profil. Ob izhodišču in med zdravljenjem priporočamo klinično spremljanje telesne mase in lipidnega profila.

Epileptični napadi

Kot pri drugih antipsihotikih je treba brekspiprazol pri bolnikih, ki imajo v anamnezi epileptični napad ali druge težave, ki potencialno nižajo prag pojava epileptičnih napadov, uporabljati previdno. Med uporabo brekspiprazola so poročali o epileptičnih napadih (glejte poglavje 4.8).

Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom se pripisujejo motnje sposobnosti telesa za znižanje telesne temperature. Pri predpisovanju brekspiprazola bolnikom, pri katerih se bodo pojavila stanja, ki lahko privedejo k zvišanju telesne temperature, npr. ekstremna telesna dejavnost, izpostavljenost skrajni toploti, prejetje sočasnih zdravil z antiholinergično aktivnostjo ali dehidracija, se priporoča ustrezna previdnost.

Disfagija

Z uporabo antipsihotikov sta povezani ezofagealna motnja in aspiracija. Brekspiprazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, zdravljenih z brekspiprazolom, so poročali o motnjah nadzora impulzov, vključno z zasvojenostjo od iger na srečo. Pri bolnikih se lahko pojavijo povečane težnje, zlasti po igrah na srečo, in nezmožnost nadzorovanja teh teženj med jemanjem brekspiprazola. Druge težnje, o katerih so poročali, vključujejo kompulzivno spolno vedenje, kompulzivno nakupovanje, prenegodovanje in druge oblike impulzivnega in kompulzivnega vedenja. Bolniki z anamnezo motenj nadzora impulzov so lahko podvrženi večjemu tveganju in jih je treba pazljivo spremljati. Ker bolniki morda tega vedenja ne prepoznavajo kot nenormalnega, je pomembno, da zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, bolnike ali njihove negovalce povprašajo zlasti po razvoju novih ali povečanih motenj nadzora impulzov ali motenj drugih kompulzivnih vedenj v času zdravljenja z brekspiprazolom. Opozoriti je treba, da so simptomi nadzora impulzov lahko povezani z osnovno motnjo, vendar so v nekaterih primerih poročali, da so se težnje ustavile z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom. Če jih ne prepoznamo, lahko kompulzivna vedenja škodijo bolniku in drugim. Če se pri bolniku med jemanjem brekspiprazola pojavijo take težnje, razmislite o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom (glejte poglavje 4.8).

Levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza

Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o levkopeniji, nevtropeniji in agranulocitozi (vključno s smrtnimi primeri). Možni dejavniki tveganja za levkopenijo/nevtropenijo vključujejo že obstoječe nizko število belih krvnih celic (WBC, white blood cells) in anamnezo z zdravili povzročene levkopenije/nevtropenije. Pri bolnikih z že obstoječimi nizkimi vrednostmi WBC ali z anamnezo z zdravili povzročene levkopenije/nevtropenije, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja pogosto spremljati njihovo celotno krvno sliko, pri čemer je treba ob prvem znaku upadanja belih krvnih celic zdravljenje prekiniti, če ni prisotnih drugih vzročnih dejavnikov. Bolnike z nevtropenijo je treba skrbno spremljati glede pojava zvišane telesne temperature ali drugih simptomov ali znakov okužbe in jih takoj, ko se pojavijo simptomi ali znaki, zdraviti. Pri bolnikih s hudo nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev $< 1000/\text{mm}^3$) je treba prenehati z uporabo brekspiprazola in njihovo število WBC spremljati do okrevanja.

Prolaktin

Brekspiprazol lahko zviša ravni prolaktina. Povišanja, povezana z zdravljenjem z brekspiprazolom, so na splošno blaga in se lahko med dajanjem zmanjšajo, vendar pa je lahko v nekaterih redkih primerih učinek med zdravljenjem še vedno prisoten (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Zdravilo RXULTI filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Breksipirazol se pretežno presnavlja s CYP3A4 in CYP2D6.

Možnost, da druga zdravila vplivajo na breksipirazol

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg dvakrat na dan 7 dni), močnega zaviralca CYP3A4, z enkratnim 2-mg peroralnim odmerkom breksipirazola je povečala AUC breksipirazola za 97 %, vrednosti C_{max} pa ni spremenila. Na podlagi rezultatov študij medsebojnega delovanja se pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir in klaritromicin) priporoča prilagoditev odmerka breksipirazola na polovico odmerka.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rifampicina (600 mg dvakrat na dan 12 dni), močnega induktorja CYP3A4, z enkratnim 4-mg peroralnim odmerkom breksipirazola je povzročila približno 31-% in 73-% znižanje C_{max} oziroma AUC pri breksipirazolu. Če se breksipirazol sočasno uporablja skupaj z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, rifampicinom in šentjanževko), je treba odmerke breksipirazola povečati na približno trikratnik priporočenega dnevnega odmerka. Odmerjanje breksipirazola enkrat dnevno pri sočasni uporabi z induktorji CYP3A4 povzroči visoko nihanje med najvišjimi in najnižjimi koncentracijami (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba enkratnega peroralnega odmerka breksipirazola s kinidinom (324 mg/dan v obdobju 7 dni), močnega zaviralca CYP2D6, je povečala AUC breksipirazola za 94 % in ni spremenila vrednosti C_{max} . Na podlagi rezultatov študij medsebojnega delovanja se pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP2D6 (kinidin, paroksetin in fluoksetin) priporoča prilagoditev odmerka breksipirazola na polovico odmerka.

Na podlagi ocen populacijske farmakokinetične analize se pričakuje, da bodo dobri presnavljalci CYP2D6, ki prejemajo zaviralce CYP3A4 in CYP2D6, ali slabi presnavljalci CYP2D6, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A4, imeli približno 4- do 5-kratno povečane koncentracije breksipirazola, zato jim je treba prilagoditi odmerke na četrtno priporočenih odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Možnost za vpliv breksipirazola na druga zdravila

Na podlagi rezultatov študij *in vitro* je malo verjetno, da bi breksipirazol povzročil klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450. Breksipirazol ne vpliva na absorpcijo zdravil, ki so substrati prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) in prenašalca P-glikoproteina (Pgp).

Če se breksipirazol sočasno uporablja z zdravili, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QT (npr. moksifloksacin) ali elektrolitsko neravnovesje (npr. diuretiki, kot sta furozemid in bendroflumetiazid), je potrebna previdnost.

Če se breksipirazol sočasno uporablja z zdravili, za katera je znano, da zvišujejo vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK - creatine phosphokinase), npr. s statini, kot je simvastatin, je treba upoštevati možen sinergijski učinek s povečanjem CPK, ki ga povzroča breksipirazol.

Farmakodinamične interakcije

Trenutno ni na voljo nobenih podatkov o farmakodinamičnih interakcijah breksipirazola. Pri sočasnem predpisovanju drugih zdravil je potrebna previdnost. Glede na primarne učinke breksipirazola v osrednjem živčevju (CNS, central nervous system) je potrebna previdnost, če se uporablja v kombinaciji z alkoholom ali drugimi zdravili za CNS, katerih neželeni učinki se prekrivajo z njegovimi, npr. opiat, kot sta kodein ali morfij (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi brekspiprazola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Brekspiprazola ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Pri novorojenčkih, izpostavljenih antipsihotikom, vključno z brekspiprazolom, v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja nevarnost za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi motnjami in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko po porodu razlikujejo po resnosti in trajanju. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, zaspanosti, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Ni znano, ali se brekspiprazol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje brekspiprazola/presnovkov v mleko podgan (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z brekspiprazolom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinek brekspiprazola na plodnost pri človeku ni bil ovrednoten. Študije na živalih so pokazale zmanjšano plodnost pri samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Brekspiprazol ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnih učinkov na živčevje, kot sta sedacija in omotica, ki sta pogosta neželena učinka (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opažena neželena učinka pri odraslih sta bila akatizija (5,6 %) in povečanje telesne mase (3,9 %), pri mladostnikih pa navzea (6,4 %), somnolenca (4,5 %) in akatizija (3,6 %).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z brekspiprazolom, je prikazana spodaj. V preglednici so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze pri odraslih pri terapevtskih odmerkih od 2 do 4 mg ter v kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih pediatričnih kliničnih preskušanjih 3. faze pri ustreznih terapevtskih odmerkih (od 1 do 4 mg).

Vsi neželeni učinki zdravila so naštet po organskih sistemih (OS) in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

OS	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Bolezni imunskega sistema		Izpuščaj	Angioedem Urtikarija Oteklina obraza	
Presnovne in prehranske motnje		Povečanje telesne mase		
Psihiatrične motnje			Poskus samomora Samomorilne misli	Motnja zasvojenosti z igrami na srečo Impulzivno vedenje Prenajedanje Kompulzivno nakupovanje Kompulzivno spolno vedenje
Bolezni živčevja		Akatizija Omotica Tremor Somnolenca ¹	Parkinsonizem	Epileptični napadi Nevroleptični maligni sindrom (NMS)
Srčne bolezni				Podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni			Venska trombembolija (vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo) Ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			Kašelj	
Bolezni prebavil		Driska Navzea Bolečine v zgornjem delu trebuha	Zobni karies Flatulenca	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Bolečine v hrbtu Bolečine v okončinah	Mialgija	Rabdomioliza

OS	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju				Neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6)
Preiskave	Zvišanje prolaktina v krvi ²	Zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi	Povišan krvni tlak Zvišane vrednosti trigliceridov v krvi Zvišane vrednosti jetrnih encimov	

¹ Vključuje tudi sedacijo in hipersomnijo.

² Kategorizacija zvišane vrednosti prolaktina v krvi temelji na merilih potencialne klinične pomembnosti (PCR - Potentially Clinically Relevant) > 1 × zgornja meja normale (ULN – Upper Limit of Normal).

Opis izbranih neželenih učinkov

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali in ki je povezan z EPS, je bila akatizija v skupini, ki je prejela breksipirazol v odmerku od 2 do 4 mg/dan (5,6 %), v primerjavi s 4,5 % v skupini s placebom. Akatiziji je sledil tremor (2,7 %), v primerjavi s 1,2 % v skupini s placebom. Incidenca drugih neželenih učinkov, povezanih z EPS, o katerih so poročali v kratkotrajnih nadzorovanih preskušanjih, vključujejo diskinezijo (0,4 %), ekstrapiramidno motnjo (1,8 %) in parkinsonizem (0,4 %). Glejte poglavje 4.4.

Akatizija

Na podlagi preskušanj s fiksnimi odmerki kaže, da je akatizija pri bolnikih, zdravljenih z breksipirazolom, odvisna od odmerka; njena pogostnost se z velikostjo odmerkov povečuje. Incidenca akatizije v skupini, ki je prejela breksipirazol v odmerku 1 mg/dan, 2 mg/dan oziroma 4 mg/dan, je bila 3,0 %, 4,6 % in 6,5 %, v primerjavi s 5,2 % pri preiskovancih v skupini, ki je prejela placebo. Incidenca akatizije v kratkotrajnih nadzorovanih preskušanjih (5,4 %) je bila podobna tisti pri dolgotrajnih odprtih preskušanjih (5,7 %).

Samomorilno vedenje

V kratkotrajnih nadzorovanih preskušanjih so pri 8 preiskovancih v skupini, ki je prejela breksipirazol, poročali o neželenih učinkih zdravljenja (TEAE – Treatment Emergent Adverse Events), povezanih s samomorilnim vedenjem (0,5 %, 2 resna dogodka, od katerih je pri enem prišlo do prekinitve zdravljenja) in pri 3 preiskovancih (0,4 %, brez resnih dogodkov) v skupini s placebom. V dolgotrajnih odprtih preskušanjih so o TEAE, povezanih s samomorilnim vedenjem, poročali pri 23 preiskovancih (1,6 %). Skupaj je v kliničnem razvojnem programu zdravljenja shizofrenije z breksipirazolom prišlo do ene smrti zaradi samomora, za katerega je raziskovalec menil, da ni povezan z jemanjem zdravila. V obdobju trženja zdravila so iz spontanega poročila poročali o primerih izvedenega samomora in poskusa samomora. Glejte poglavje 4.4.

Podaljšanje intervala QT

V kratkotrajno nadzorovanih preskušanjih z breksipirazolom so poročali o 3 primerih TEAE, povezanih s podaljšanjem intervala QT, v skupini od 2 do 4 mg (0,3 %), v primerjavi s 3 TEAE (0,5 %), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca TEAE v dolgotrajnih preskušanjih je bila podobna kot pri kratkotrajnih preskušanjih.

Učinke breksipirazola pri terapevtskih (4 mg) in supratrapevtskih odmerkih (12 mg) na interval QT so ovrednotili pri osebah s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom in pozitivno kontrolo (moksifloksacin) nadzorovanem preskušanju s paralelnimi kraki. Analize podskupin iz tega preskušanja so pokazale, da je bilo podaljšanje intervala QT pri ženskah

večje kot pri moških (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1).

Povečanje telesne mase

V kratkotrajnem nadzorovanem preskušanju je bil delež bolnikov s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (povečanje ≥ 7 % glede na izhodiščno telesno maso) 9,1 % v skupini, ki je prejela brekspiprazol od 2 do 4 mg/dan, v primerjavi s 3,8 % v skupini, ki je prejela placebo.

V dolgotrajnem odprtem preskušanju je bil delež bolnikov s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (≥ 7 % povečanje telesne mase) ob katerem koli obisku 20,7 %, zaradi česar je 0,4 % bolnikov prekinilo sodelovanje v študiji. Pri bolnikih, pri katerih je bila telesna masa ≥ 7 % večja od izhodiščne, se je ta sčasoma povečala in povprečno povečanje telesne mase je v 52. tednu znašalo do 10,2 kg. Povprečna sprememba telesne mase na splošno v skupini bolnikov, ki je prejela brekspiprazol v dolgotrajnem odprtem preskušanju, je bila v 52. tednu 2,1 kg. Glejte poglavje 4.4.

Prolaktin

V kratkotrajnih nadzorovanih preskušanjih je bila incidenca zvišane vrednosti prolaktina v krvi v skupini, ki je prejela od 2 do 4 mg brekspiprazola, 0,9 %, v primerjavi z 0,5 % v skupini s placebom. V kratkotrajnih preskušanjih so pri ženskah opazili višje pogostnosti zvišanja prolaktina v primerjavi z moškimi (1,5 % v primerjavi z 0,60 %). Poleg tega so bile frekvence zvišanja prolaktina $> 1 \times \text{ULN}$ v skupini z od 2 do 4 mg brekspiprazola pri ženskah 13,7 % v primerjavi s 6,4 % v skupini s placebom, in pri moških 11,1 % v primerjavi z 10,3 % v skupini s placebom. Glejte poglavje 4.4.

Nevroleptični maligni sindrom

V povezavi z zdravljenjem z brekspiprazolom so poročali o potencialno smrtnem kompleksu simptomov, imenovanem nevroleptični maligni sindrom (NMS) (glejte poglavje 4.4).

Navzea

Incidenca navzee je bila v kratkotrajno nadzorovanih preskušanjih pri skupini, ki je prejela od 2 do 4 mg brekspiprazola, v povprečju 2,3 % v primerjavi z 2,0 % v skupini s placebom. Pri bruhanju so bile te incidence v skupini, ki je prejela brekspiprazol, 1,0 % v primerjavi z 1,2 % v skupini s placebom.

V kratkotrajno nadzorovanih preskušanjih so, kar zadeva razlike med spoloma, med bolniki, zdravljenimi z brekspiprazolom, pri ženskah v primerjavi z moškimi opazili višjo pojavnost navzee (4,8 % v primerjavi z 2,8 %) in bruhanja (4,6 % v primerjavi z 1,4 %). V skupini s placebom je bila pogostnost navzee 2,8 % pri moških in 3,2 % pri ženskah, medtem ko je bila pogostnost bruhanja 3,0 % pri moških in 2,6 % pri ženskah (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Mladostniki s shizofrenijo, stari 13 let in več

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri mladostnikih naj bi bili podobni kot pri odraslih.

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali v kratkotrajnih preskušanjih in ki je povezan z EPS, je bila akatizija v skupini, ki je prejela brekspiprazol v odmerkih od 1 do 4 mg/dan (3,6 %), v primerjavi z 2,9 % v skupini s placebom. Incidence drugih neželenih učinkov, povezanih z EPS, o katerih so poročali v kratkotrajnih nadzorovanih pediatričnih preskušanjih, vključujejo mišično rigidnost (0,9 %), hipokinezijo (0,9 %) in tremor (0,9 %).

Akatizija

Incidenca akatizije pri pediatričnih bolnikih, ki so v kratkotrajnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju prejeli brekspiprazol, je bila 3,6 % v primerjavi z 2,9 % pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Incidenca akatizije v potekajočem dolgotrajnem odprtem preskušanju je bila 5,1 %. Glejte poglavje 4.4.

Samomorilno vedenje

V kratkotrajnem nadzorovanem preskušanju so pri 1 preiskovancu (0,9 %, ne-resni učinek) v skupini, ki je prejela brekspiprazol, poročali o neželenih učinkih, nastalih zaradi zdravljenja (TEAE – Treatment Emergent Adverse Events), povezanih s samomorilnim vedenjem, in pri nobenem preiskovancu v skupini s placebom. V dolgotrajnem odprtem preskušanju so o TEAE, povezanih s samomorilnim vedenjem, poročali pri 8 preiskovancih (2,7 %). Glejte poglavje 4.4.

Podaljšanje intervala QT

V preskušanjih, ki so preučevala shizofrenijo pri mladostnikih, niso poročali o primerih TEAE, povezanih s podaljšanjem intervala QT. Varnostni profil, ki so ga opazili pri populaciji mladostnikov, velja za podobnega kot pri odrasli populaciji (glejte poglavje 4.4).

Povečanje telesne mase

V kratkotrajnem preskušanju je bil odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (povečanje ≥ 7 % glede na izhodiščno telesno maso) 8,2 % v skupini, ki je prejela brekspiprazol, v primerjavi s 4,9 % v skupini, ki je prejela placebo. Za prilagoditev normalne rasti so bile izpeljane z-vrednosti (merjene v standardnih odklonih [SD]), ki normalizirajo naravno rast otrok in mladostnikov na osnovi primerjav s populacijskimi standardi glede na starost in spol. Sprememba z-vrednosti $< 0,5$ SD ne velja za klinično pomembno. V tej študiji niso opazili nobene spremembe v povprečni z-vrednosti od izhodišča do zadnjega obiska v skupinah, ki so prejemale brekspiprazol in placebo. Pri 4,5 % preiskovancev, ki so prejemali brekspiprazol, in 3,9 % preiskovancev, ki so prejemali placebo, se je z-vrednost telesne mase, prilagojena glede na starost in spol, od izhodišča povečala za najmanj 0,5 SD. O neželenih učinkih zdravljenja, povezanih s povečanjem telesne mase, so poročali pri 1,7 % vseh bolnikov v skupini z brekspiprazolom v primerjavi s 3,4 % v skupini s placebom. Glejte poglavje 4.4.

V dolgotrajnem odprtem preskušanju je bil odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (povečanje ≥ 7 % glede na izhodiščno telesno maso), ki so prejemali brekspiprazol, ob katerem koli obisku 44,6 %. Povprečna sprememba z-vrednosti od izhodišča do zadnjega obiska je bila 0,10 SD za telesno maso, medtem ko se je pri 20 % bolnikov z-vrednost telesne mase, prilagojena glede na spol in starost, od izhodišča povečala za najmanj 0,5 SD. O neželenih učinkih zdravljenja, povezanih s povečanjem telesne mase, so poročali pri 11,5 % preiskovancev, medtem ko so o drugih neželenih učinkih zdravljenja, povezanih s povečanjem telesne mase, kot sta bila povečanje vrednosti ITM in obsega pasu, poročali pri enem preiskovancu.

Prolaktin

V kratkotrajnem preskušanju niso poročali o nobenih TEAE, povezanih z zvišano vrednostjo prolaktina. Pogostnost zvišanja prolaktina $> 1 \times \text{ULN}$ v skupini z od 2 do 4 mg brekspiprazola je bila pri ženskah 26,8 % v primerjavi s 6,3 % v skupini s placebom, pri moških pa 24,5 % v primerjavi s 6 % v skupini s placebom. V dolgotrajnih preskušanjih so pri 1,7 % preiskovancev poročali o neželenih učinkih zdravljenja, povezanih z zvišano vrednostjo prolaktina v krvi, pri 0,7 % preiskovancev pa o neželenih učinkih zdravljenja, povezanih s hiperprolaktinemijo. Glejte poglavje 4.4.

Nevroleptični maligni sindrom

V preskušanjih, ki so preučevala shizofrenijo pri mladostnikih, niso poročali o neželenih učinkih zdravljenja, povezanih z NMS. Varnostni profil, ki so ga opazili pri populaciji mladostnikov, velja za podobnega kot pri odrasli populaciji (glejte poglavje 4.4).

Navzea

V preskušanjih, ki so preučevala shizofrenijo pri mladostnikih, so poročali o neželenih učinkih zdravljenja, povezanih z navzeo. Varnostni profil, ki so ga opazili pri populaciji mladostnikov, velja za podobnega kot pri odrasli populaciji.

Somnolenca, vključno s sedacijo in hipersomnijo

V kratkotrajnih preskušanjih je bila pogostnost TEAE, povezanih s somnolenco (sedacija, somnolenca, hipersomnija), 7,3 % v skupini z brekspiprazolom 2–4 mg v primerjavi s 6,7 % v skupini s placebom.

V dolgotrajnem, odprtem preskušanju je bila pogostnost s somnolenco povezanih TEAE (sedacija, somnolenca, hipersomnija) 11,9 %. Ti TEAE so bili blage do zmerno resnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Takoj po prevelikem odmerjanju je lahko koristno izpiranje želodca in dajanje emetika. Pri prevelikem odmerjanju je treba pridobiti elektrokardiogram, in če je prisotno podaljšanje intervala QT, je treba začeti spremljati delovanje srca.

Sicer je treba pri prevelikem odmerku izvesti podporno zdravljenje, z vzdrževanjem ustrezne dihalne poti, preskrbe s kisikom in predihavanja, ter obvladovati simptome. Zdravniški nadzor in spremljanje je treba nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

Peroralno zaužito aktivno oglje in sorbitol (50 g/240 ml), ki so ga dajali eno uro po zaužitju peroralnega odmerka breksipirazola v odmerku 2 mg, je zmanjšalo C_{max} za približno 5–23 % in AUC za 31–39 %. Vendar pa o terapevtskem potencialu aktivnega oglja pri zdravljenju prevelikega odmerjanja z breksipirazolom ni na voljo dovolj podatkov.

Čeprav ni podatkov o učinku hemodialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja z breksipirazolom, hemodializa verjetno ne bi bila koristna pri prevelikem odmerjanju, ker se breksipirazol v veliki meri veže na beljakovine v plazmi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, drugi antipsihotiki, oznaka ATC N05AX16

Mehanizem delovanja

Breksipirazol je atipični antipsihotik. Za farmakologijo breksipirazola se smatra, da poteka z modulatornim delovanjem na serotoninem in dopaminskem sistemu, ter obsega delno agonistično delovanje na serotoninergičnih receptorjih 5-HT_{1A} in na dopaminergičnih receptorjih D₂ ter antagonistično delovanje na serotoninergičnih receptorjih 5-HT_{2A}, s podobno visokimi afinitetami na vseh teh receptorjih (K_i: od 0,1 do 0,5 nM). Breksipirazol izkazuje tudi antagonistično delovanje na noradrenergičnih receptorjih $\alpha_{1B/2C}$, z afiniteto v istem sub-nanomolarnem območju K_i (K_i: od 0,2 do 0,6 nM).

Farmakodinamični učinki

Vplivov genetskih različic na farmakodinamične odzive na breksipirazol še niso raziskali.

Učinke na interval QT

Učinke breksipirazola na interval QT so ovrednotili pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. V splošni analizi je bilo ugotovljeno, da breksipirazol ne podaljša intervala QT_c do klinično pomembne stopnje po prejemu terapevtskih in supratrapevtskih odmerkov (4 mg/dan, n = 62 ali 12 mg/dan, n = 53), prav tako ni bilo opaziti korelacije med koncentracijo breksipirazola in podaljšanjem intervala QT_c.

Analize podskupin iz natančnega preskušanja QT_c so pokazale, da je bilo podaljšanje intervala QT_c pri ženskah večje kot pri moških. V skupini, zdravljeni z breksipirazolom 4 mg/dan, je po 6 urah po odmerjanju največja sprememba povprečne vrednosti glede na izhodiščno vrednost v intervalu QT_{cl} znašala 5,2 ms (90-% IZ: 1,5, 8,9) pri moških (n = 48) in 15,0 ms (90-% IZ: 7,7; 22,3) pri ženskah (n = 14). V skupini, zdravljeni z breksipirazolom 12 mg/dan, je največja povprečna sprememba intervala QT_{cl} glede na izhodiščno vrednost, prilagojena glede na placebo, znašala 2,9 ms (90-% IZ: -1,2; 6,9) pri moških (n = 40) 12 ur po odmerjanju in 10,4 ms (90-% IZ: 2,7; 18,2) pri ženskah (n = 13) 24 ur po odmerjanju. Ker je število žensk, vključenih v študijo, manjše, kot je število moških, nam to ne omogoča možnosti dokončnih zaključkov.

Klinična učinkovitost

Odrasli:

Učinkovitost in varnost breksipirazola pri zdravljenju odraslih bolnikov s shizofrenijo so preučevali v dveh večnacionalnih in enem regionalnem (Japonska) 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (preskušanja od 1 do 3), večnacionalnem 6-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju z aktivno referenco (kvetiapin) in prilagodljivim odmerkom (preskušanje 4), in enim večnacionalnim, s placebom nadzorovanim 52-tedenskim vzdrževalnim preskušanjem (preskušanje 5). V preskušanja je bilo vključenih 2690 bolnikov, starih od 18 do 65 let.

V preskušanjih 1, 2 in 3 je bil breksipirazol titriran, kot je opisano v poglavju 4.2, z odmerkom 1 mg 4 dni, nato 2 mg od 5. do 7. dne. 8. dan je bil za nekatere zdravljene skupine odmerek povečan na 4 mg.

Kratkotrajna preskušanja

V treh kratkotrajnih preskušanjih s fiksnimi odmerki (preskušanja 1, 2 in 3) so bili bolniki randomizirani v skupino z 2 mg breksipirazola enkrat na dan, 4 mg enkrat na dan ali v skupino, ki je prejela placebo.

V preskušanju 4 so ocenjevali učinkovitost, varnost in prenašanje breksipirazola v prilagodljivem naboru odmerkov od 2 do 4 mg/dan in od 400 do 800 mg kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za občutljivost testa. V kratkotrajnih preskušanjih je bil primarni kriterij učinkovitosti opredeljen kot povprečna sprememba vrednosti od izhodišča do 6. tedna v skupnih rezultatih lestvice pozitivnega in negativnega sindroma (PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale), vprašalnik z več postavkami, sestavljenega iz petih dejavnikov za oceno pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/vznemirjenosti ter anksioznosti/depresije.

Ključni sekundarni kriterij v preskušanjih 1, 2 in 4 je bil klinični globalni vtis izrazitosti shizofrenije (CGI-S – Clinical Global Impression of Severity), 7-točkovna zdravnikova ocena resnosti bolezni. CGI-S je bil ocenjen tudi v preskušanjih 3 in 5 kot sekundarni kriterij.

Učinki breksipirazola so bili ovrednoteni tudi po številnih vnaprej določenih sekundarnih kriterijih: specifičnih vidikih simptomov shizofrenije (ocena po pozitivni lestvici PANSS, ocena po negativni lestvici PANSS, ocena živahnosti po lestvici PANSS [PEC – PANSS Excited Component], lestvica PANSS Marder za oceno pozitivnih simptomov, negativnih simptomov, neorganiziranih misli, nenadzorovane sovražnosti/vznemirjenosti ter anksioznosti/depresije) ter z analizami odziva (opredeljen kot 30-odstotno izboljšanje skupnega rezultata PANSS v primerjavi z izhodiščem ali rezultat po lestvici CGI-I z oceno 1 [zelo močno izboljšan] ali 2 [zelo izboljšan]).

Učinkovitost so dokazali v 1. preskušanju za breksipirazol 2 mg/dan in tudi za jakost 4 mg/dan, v 2. preskušanju pa se je rezultat ponovil samo za 4 mg breksipirazola na dan in v 3. preskušanju samo za 2 mg breksipirazola na dan.

Pri preskušanju 4 s prilagodljivim odmerkom v 6. tednu so pri bolnikih v skupini, ki je prejela breksipirazol, opazili številčno večje izboljšanje v skupnem rezultatu PANSS kot pri osebah v skupini, ki je prejela placebo, vendar pa razlika v 6. tednu pri primarni analizi učinkovitosti ni bila

statistično značilna ($p = 0,0560$; glejte preglednico 2). V istem preskušanju je bila dodana aktivna referenca kvetiapin s podaljšanim sproščanjem samo za občutljivost testa, ločeno od placeba.

Preglednica 2: Rezultati primarne učinkovitosti za 6-tedensko preskušanje pri shizofreniji

Preskušanje	Skupina zdravljenih bolnikov	n	Primarni kriterij učinkovitosti: PANSS			
			Povprečna vrednost ob izhodišču (SD)	LS povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SE)	LS povprečna razlika ^{a, b} (95-% IZ)	vrednost p
1	Brekspiprazol (2 mg/dan)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brekspiprazol (4 mg/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	Brekspiprazol (2 mg/dan)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brekspiprazol (4 mg/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	Brekspiprazol (2 mg/dan)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brekspiprazol (4 mg/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	Brekspiprazol (od 2 do 4 mg/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 standardni odklon

SE standardna napaka aritmetične sredine

LS po metodi najmanjših kvadratov (Least-squares)

IZ interval zaupanja

* Zdravljenje je statistično značilno boljše od placeba

a Razlika (brekspiprazol minus placebo) v srednji vrednosti spremembe od začetka do 6. tedna zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov

b LS povprečje, 95-% IZ in p-vrednosti za posamezna preskušanja so bili izpeljani iz analize modela MMRM (Mixed-effect Model for Repeated Measures), kot sledi: fiksni učinki mesta, zdravljenja, obiska in interakcije med zdravljenjem in obiskom ter sopsremenljivki izhodišče in interakcija med izhodiščem in obiskom. Uporabljen je bila struktura nestrukturirane variančno-kovariančne matrike.

Primarna statistična analiza je bila izvedena z uporabo modela MMRM z imputacijo MAR (missing at random). Rezultati analize občutljivosti z večkratno imputacijo na osnovi placeba (PMI, placebo based multiple imputation) so bili v skladu s primarno analizo.

Rezultati za (ključni) sekundarni parameter in dodatne parametre so podprli rezultate primarnega parametra.

V 1. preskušanju se je v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo, v 6. tednu pokazalo statistično značilno večje izboljšanje CGI-S, ključnega sekundarnega parametra učinkovitosti, tudi pri 2 in 4 mg/dan. Zaradi hierarhije testiranja se lahko večje izboljšanje CGI-S pri 2 in 4 mg/dan smatra le kot podporen podatek za preskušanja 2, 3 in 4 (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Ključni rezultati sekundarnega parametra učinkovitosti za 6-tedensko preskušanje pri shizofreniji

Preskušanje	Skupina zdravljenih bolnikov	n	Ključni sekundarni parameter učinkovitosti: CGI-S			
			Povprečna vrednost ob izhodišču (SD)	LS povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SE)	LS povprečna razlika ^a (95-% IZ)	vrednost p
1	Brekspiprazol (2 mg/dan)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Brekspiprazol (4 mg/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/dan)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Brekspiprazol (4 mg/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/dan)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Brekspiprazol (4 mg/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)	--	--
4	Brekspiprazol* (od 2 do 4 mg/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 standardni odklon

SE standardna napaka aritmetične sredine

LS po metodi najmanjših kvadratov (Least-squares)

IZ interval zaupanja

* Zdravljenje je statistično značilno boljše od placeba

a Razlika (brekspiprazol minus placebo) v srednji vrednosti spremembe od začetka do 6. tedna zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov

b Povprečni odmerek 3,5 mg/dan

Preskušanje vzdrževanja učinkovitosti

V 5., dolgotrajnem preskušanju za oceno vzdrževanja učinka brekspiprazola so ocenjevali časovni zamik do morebitne ponovitve shizofrenije. Bolnike s shizofrenijo, ki so se odzvali na zdravljenje z brekspiprazolom od 1 do 4 mg/dan, so stabilizirali za od 12 do 36 tednov in jih nato za 52 tednov ali do ponovitve dvojno slepo randomizirali, da so bodisi nadaljevali zdravljenje s stabilizacijskim odmerkom brekspiprazola (n = 96) ali prejeli placebo (n = 104).

Primarna analiza časa do morebitne ponovitve bolezni je pokazala, da so bolniki na brekspiprazolu imeli znatno daljši čas do ponovitve v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$). Brekspiprazol (13,5 %) je v 52. tednu zmanjšal tveganje za pojav ponovitve za 71 % v primerjavi s placebom (38,5 %). Med stabilizacijo je brekspiprazol izboljšal klinične simptome (po lestvicah PANSS, CGI-S in CGI-I [analiza kovariance – ANCOVA (Analysis of Covariance) zadnje naprej preneseno opazovanje LOCF (Last Observation Carried Forward)] in funkcioniranje (po lestvici za splošno oceno bolnikovega funkcioniranja (GAF – Global Assessment of Functioning) [ANCOVA LOCF]). Te izboljšave so se v 52-tedenski dvojno slepi vzdrževalni fazi pri bolnikih na brekspiprazolu ohranile, medtem ko so bolniki, randomizirani v skupino s placebom, izkazali poslabšanje rezultata po

lestvicah PANSS, CGI-S ter CGI-I in GAF [ANCOVA LOCF]). Brekspiprazol je v primerjavi s placebom ohranil nadzor nad simptomi in funkcioniranje bolnikov.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost brekspiprazola pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s shizofrenijo so preučevali v enem 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem preskušanju (preskušanje 6) in v dolgotrajnem, 24-mesečnem odprtem preskušanju, ki še poteka. Kratkotrajno preskušanje je vključevalo 110 bolnikov, randomiziranih v skupino za prejemanje brekspiprazola, 101 bolnika, randomiziranega v skupino za prejemanje aripiprazola za analizo občutljivosti, in 104 bolnike v skupini za prejemanje placeba, pri čemer je bila povprečna starost bolnikov 15 let.

V kratkotrajnem preskušanju (preskušanje 6) so bolniki prejeli bodisi brekspiprazol v odmerku od 2 do 4 mg/dan, aripiprazol v odmerku od 10 do 20 mg/dan ali placebo.

Primarna končna točka učinkovitosti je bila opredeljena kot povprečna sprememba skupnih rezultatov na lestvici pozitivnega in negativnega sindroma (PANSS) od izhodišča do 6. tedna.

Brekspiprazol v odmerku od 2 do 4 mg/dan in aripiprazol sta v povprečni spremembi skupnega rezultata PANSS od izhodišča pokazala statistično pomembna izboljšanja v primerjavi s placebom.

Vmesne analize iz dolgotrajnega preskušanja s prilagodljivimi odmerki brekspiprazola od 1 do 4 mg/dan so pokazale vzdrževano izboljšanje simptomov od izhodišča do 24. meseca glede na skupni rezultat PANSS.

Preglednica 4: Primarni rezultati učinkovitosti za 6-tedensko preskušanje pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo

Preskušanje	Skupina zdravljenih bolnikov	n	Primarno merilo učinkovitosti: PANSS			
			Povprečna vrednost ob izhodišču (SD)	LS povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SE)	povprečna razlika LS ^a (95-odstotni IZ)	p-vrednost
6	brekspiprazol (od 2 mg/dan do 4 mg/dan)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55; -1,10)	0,0136
	aripiprazol (od 10 mg/dan do 20 mg/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 standardni odklon

SE aritmetične sredine

Povprečna LS povprečje najmanjših kvadratov

IZ interval zaupanja

* zdravljenje je statistično značilno boljše kot placebo

a razlika (brekspiprazol minus placebo) v povprečju najmanjših kvadratov glede na izhodiščno vrednost v 6. tednu

b Vzorec učinkovitosti vključuje zdravljene preiskovance, ki imajo v izhodišču in vsaj enkrat po izhodišču oceno učinkovitosti za skupni rezultat PANSS

Poleg tega velja, da farmakokinetična/farmakodinamična analiza podpira primerjavo podatkov o klinični učinkovitosti med mladostniki in odraslimi s shizofrenijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Breksipirazol se po zaužitju tablete absorbira, pri čemer se najvišje koncentracije v plazmi pojavijo v 4,0 urah po dajanju enkratnega odmerka; absolutna biološka uporabnost po peroralni uporabi tablete je 95,1 %. Koncentracije breksipirazola v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v od 10 do 12 dneh odmerjanja. Uporaba 4-mg tablete breksipirazola s standardnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob ni pomembno vplivala na $C_{\max}$ ali AUC breksipirazola. Po enkratnem in večkratnih odmerkih enkrat dnevno se izpostavljenost breksipirazolu ($C_{\max}$ in AUC) poveča sorazmerno z odmerkom. Na osnovi študij *in vivo* breksipirazol ni niti substrat niti zaviralec izločevalnih prenašalcev, kot sta MDR 1 (Multi Drug Resistance protein 1) (P-gp) in BCRP.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve breksipirazola po intravenskem dajanju je visok ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev. Breksipirazol se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (več kot 99 %), na serumski albumin in α_1 -kislil glikoprotein, na vezavo zdravila na beljakovine pa ne vplivata ledvična ali jetrna okvara. Na podlagi rezultatov študij *in vitro* varfarin, diazepam in digitoksin ne vplivajo na vezavo breksipirazola na beljakovine.

Biotransformacija

Presnovne študije *in vitro*, ki uporabljajo rekombinantni človeški citokrom P450, so pokazale, da pri presnovi breksipirazola v glavnem delujeta CYP3A4 in CYP2D6, kar vodi k nastanku oksidativnih presnovkov. Na osnovi podatkov *in vitro* je breksipirazol pokazal malo ali nič inhibicije drugih izocimov CYP450. Presnova breksipirazola *in vivo* v glavnem poteka s CYP3A4 in CYP2D6, kar vodi do tvorbe oksidativnih presnovkov z enim samim presnovkom, DM-3411, ki je prisoten v plazmi v več kot 10 % plazemske izpostavljenosti breksipirazolu.

V stanju dinamičnega ravnovesja DM-3411 predstavlja od 23,1 do 47,7 % izpostavljenosti breksipirazolu (AUC) v plazmi. Opozoriti je treba, da so v predkliničnih študijah *in vivo* ugotovili, da je bila pri klinično pomembnih izpostavljenostih breksipirazolu v plazmi izpostavljenost presnovku DM-3411 v možganih pod zaznavno mejo. Zato se smatra, da DM-3411 ne prispeva k terapevtskim učinkom breksipirazola.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku s [^{14}C] označenega breksipirazola se je približno 24,6 % aplicirane radioaktivnosti izločilo z urinom in 46 % blatom. Manj kot 1 % peroralnega odmerka breksipirazola se je nespremenjenega izločilo z urinom in približno 14 % z blatom. Navidezni peroralni očistek po dajanju tablete breksipirazola enkrat dnevno je $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Po večkratnem dajanju breksipirazola enkrat dnevno je končni razpolovni čas breksipirazola 91,4 ure, njegovega glavnega presnovka DM-3411 pa 85,7 ure.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika breksipirazola je po enkratnem odmerku (od 0,2 do 8 mg) in večkratnih odmerkih (od 0,5 do 4 mg) pri uporabi enkrat na dan sorazmerna z velikostjo odmerka in ni časovno variabilna.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost

Po dajanju enkratnega odmerka breksipirazola (2 mg) so starejši bolniki (starejši od 65 let) izkazali podobno sistemsko izpostavljenost breksipirazolu ($C_{\max}$ in AUC) v primerjavi z odraslimi osebami (od 18 do 45 let, glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza je opredelila spol kot statistično pomembno sopspremenljivko. Ocenjena izpostavljenost (AUC) breksipirazolu pri ženskah je bila za 25 % višja kot pri moških (glejte poglavje 4.8).

Rasa

Čeprav ni bilo opravljene specifične farmakokinetične študije, farmakokinetična ocena populacije ni pokazala nobenih klinično pomembnih razlik, povezanih z raso, v farmakokinetiki breksipirazola.

Genotip CYP2D6

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da imajo slabi presnavljalci CYP2D6 v primerjavi z dobrimi presnavljalci 47 % večjo izpostavljenost breksipirazolu (glejte poglavje 4.2).

Kajenje

Na osnovi študij, ki uporabljajo človeške jetrne encime *in vitro*, breksipirazol ni substrat za CYP1A2. Kajenje torej ne bi smelo vplivati na farmakokinetiko breksipirazola.

Okvara ledvic

Pri osebah ($n = 10$) s hudo ledvično okvaro ($CL_{cr} < 30$ ml/min) se je AUC peroralnega breksipirazola (3 mg enkratnega odmerka) v primerjavi z zdravimi osebami zvišala za 68 %, medtem ko se njegova C_{max} ni spremenila. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina $CL_{cr} < 60$ ml/min) se največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri osebah ($n = 22$) z različnimi stopnjami jetrne okvare (skupine A, B in C po lestvici Child-Pugh) se je AUC peroralnega breksipirazola (2 mg enkratnega odmerka) v primerjavi z zdravimi bolniki povečala za 24 % pri blagi okvari jeter, pri zmerni okvari jeter se je povečala za 60 %, pri hudi okvari jeter pa se vrednosti niso spremenile. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (skupini B in C po lestvici Child-Pugh), se največji priporočeni odmerek zmanjša na 3 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Študija farmakokinetike z večkratnimi odmerki (0,5, 1, 2, 3 ali 4 mg/dan) je bila izvedena pri 24 pediatričnih bolnikih, starih od 13 do 17 let. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila sistemska izpostavljenost (C_{max} in AUC) breksipirazolu pri pediatričnih bolnikih (starih od 13 do 17 let) primerljiva z izpostavljenostjo pri odraslih bolnikih v razponu odmerkov od 0,5 do 4 mg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki, opaženi v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah, so bili v glavnem povezani s prekomerno farmakološko aktivnostjo breksipirazola. Varnostnih meja na podlagi $AUC_{0-24\text{ ur}}$ pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose) 4 mg/dan pri samcih in samicah podgan ter opic ni bilo mogoče določiti.

Toksičnost za srčno-žilni sistem

V farmakološki varnostni študiji pri pasjem samcu pri zavesti, pri študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki pri samcih in samicah opic in študiji toksičnosti pri pasjih mladičih (samcih in samicah) se je po peroralnem jemanju znižal krvni tlak in podaljšal interval QT. Učinek breksipirazola na znižanje krvnega tlaka se pripisuje pričakovani blokadi α_1 -adrenoceptorjev v perifernih krvnih žilah.

Genotoksičnost, rakotvornost

Breksipirazol ni pokazal nobenega genotoksičnega potenciala ob klinično relevantni izpostavljenosti v študijah *in vitro* in *in vivo*. Breksipirazol, ki se je uporabljal peroralno, ni povečal pojavnosti tumorjev v 2-letni študiji kancerogenosti pri samcih in samicah podgan in pri mišjih samcih ob izpostavljenosti

do 4,4- in 3,1-kratniku pri MRHD. Pri mišjih samicah so pri izpostavljenostih, podobnih klinično pomembni izpostavljenosti ali celo nižjih, opazili povečano incidenco adenokarcinomov mlečne žleze in adeno-skvamoznega karcinoma ter pars-distalnega adenoma hipofize: ti endokrini tumorji, ki so odvisni od proaktina, so bili opaženi tudi pri glodavcih, ki so prejeli druge antipsihotike, njihov klinični pomen pa je neznan.

Reproduktivna toksičnost

Po peroralnem dajanju brekspiprazol ni vplival na plodnost podganjih samcev, povzročil pa je podaljšan diestrus in zmanjšano plodnost pri podganjih samicah pri podobnih ali celo nižjih ravneh izpostavljenosti kot pri klinično doseženih ravneh pri MRHD. Opazili so pomembno povečane predimplantacijske izgube pri 4,1-kratniku klinične izpostavljenosti pri MRHD. Pri študijah embriofetalne razvojne toksičnosti brekspiprazol ni bil teratogen pri peroralnem dajanju zdravila podganam do klinično doseženih ravni izpostavljenosti pri MRHD (na osnovi podatkov pri nebrejih podganah). Pri kuncih so pri 3 plodih iz 2 legel opazili vertebralne malformacije pri peroralnih odmerkih brekspiprazola, toksičnih za mater, ki so ustrezali izpostavljenosti približno 16,5-kratniku klinične izpostavljenosti pri MRHD.

V študiji toksičnosti pre- in postnatalnega razvoja pri peroralnem dajanju odmerkov brekspiprazola pri podganah, ki so bili toksični za mater, so opazili zaostajanje v rasti, fizičnem razvoju in slabšo sposobnost preživetja potomcev.

Po peroralnem dajanju brejim podganam so pri plodu in mleku dokazali prehajanje brekspiprazola v koncentracijah, ki so bile na splošno primerljive z ravni, ki so jih opazili v materini krvi.

Ocena tveganja za okolje

Brekspiprazol je zelo obstojen in zelo bioakumulativen, vendar ni toksičen za okolje: možnost obogatitve kopenskih prehranjevalnih verig z brekspiprazolom bi lahko predstavljala tveganje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Laktoza monohidrat
Koruzni škrob
Mikrokristalna celuloza
Malo substituirana hidroksipropilceluloza
Hidroksipropilceluloza
Magnezijev stearat
Prečiščena voda

Obloga tablete

Hipromeloza (E 464)
Smukec (E 553b)
Titanov dioksid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rumeni, rdeči, črni)

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rumeni, rdeči)

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rumeni)

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rumeni, črni)

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rdeči, črni)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

RXULTI 0,25 mg in 0,5 mg filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz aluminija/PVC.

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

10, 28 ali 56 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz aluminija/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg in 4 mg filmsko obložene tablete

28 ali 56 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih iz aluminija/PVC.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja nevarnost za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/001 (28 filmsko obložene tablete)

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/002 (28 filmsko obložene tablete)

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/003 (10 filmsko obložene tablete)

EU/1/18/1294/004 (28 filmsko obložene tablete)

EU/1/18/1294/008 (56 filmsko obložene tablete)

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/005 (28 filmsko obložene tablete)

EU/1/18/1294/009 (56 filmsko obložene tablete)

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/006 (28 filmsko obložene tablete)

EU/1/18/1294/010 (56 filmsko obložene tablete)

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete

EU/1/18/1294/007 (28 filmsko obložene tablete)

EU/1/18/1294/011 (56 filmsko obložene tablete)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. julij 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1294/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RXULTI 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1294/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RXULTI 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RXULTI 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

RXULTI 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

RXULTI 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg brekspiprazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

RXULTI 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete
brekspiprazola

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete

brekspiprazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RXULTI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RXULTI
3. Kako jemati zdravilo RXULTI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RXULTI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo RXULTI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RXULTI vsebuje učinkovino brekspiprazol, ki spada v skupino zdravil, imenovanih antipsihotiki.

Uporablja se za zdravljenje shizofrenije pri odraslih in mladostnikih, starih 13 let in več – bolezen s simptomi, kot so, da bolnik vidi ali zaznava stvari, ki jih ni, sumničavost, nepovezan govor in neorganizirano vedenje ter čustvena otopelost. Bolniki s temi simptomi se lahko počutijo tudi depresivno, imajo občutek krivde, so tesnobni ali napeti.

Zdravilo RXULTI lahko pomaga nadzorovati simptome in pri nadaljevanju zdravljenja preprečiti ponovitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo RXULTI

Ne jemljite zdravila RXULTI

- če ste alergični na brekspiprazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Takoj obvestite zdravnika, če

- se je pri vas pojavila kombinacija vročine, znojenja, hitrejšega dihanja, togosti mišic in dremavosti ali zaspanosti (to so lahko znaki nevroleptičnega malignega sindroma).
- imate kakršne koli misli ali občutke, da bi se želeli samopoškodovati ali storiti samomor. Samomorilne misli in vedenja so bolj verjetni na začetku zdravljenja.

- vi ali vaša družina/skrbnik opazite, da se pri vas razvija nagnjenost ali želja po vedenju, ki za vas ni običajno, in se ne morete upreti impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim. To so imenuje motnja nadzora impulzov, kamor štejemo vedenja, kot so odvisnost od hazardiranja, čezmerno uživanje hrane ali trošenje denarja, nenormalno povečan libido ali preokupacija z mislimi na spolnost ali spolnimi občutki. Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerke ali ukiniti zdravilo.
- imate težave pri požiranju.
- ste imeli ali imate nizko število belih krvnih celic in ste dobili vročino ali kak drug znak okužbe. To se lahko na primer zgodi, če se je vrednost vaših belih krvnih celic znižala zaradi jemanja drugih zdravil. Zdravnik bo redno meril število belih krvnih celic v krvi, da bi zmanjšal tveganje za bolezni, kot so levkopenija, nevtropenija in agranulocitoza. Pomembno je, da vam redno pregledujejo kri, ker so lahko omenjena stanja smrtna. Če bodo vrednosti belih krvnih celic v krvi prenizke, bo zdravnik nemudoma prekinil zdravljenje.

Pred jemanjem zdravila RXULTI ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate

- ali ste imeli težave s srcem ali imate možgansko kap v zdravstveni zgodovini, zlasti če veste, da imate druge dejavnike tveganja za pojav možganske kapi.
- demenco (izguba spomina in drugih miselnih sposobnosti), zlasti če ste starejši.
- nereden srčni utrip ali če ima nekdo drug v vaši družini zdravstveno zgodovino nerednega srčnega utripa (vključno s podaljšanjem intervala QT, ki ga opazimo pri spremljanju EKG). Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli drugo zdravilo, za katero je znano, da podaljša interval QT.
- elektrolitsko neravnovesje (težave s količino soli v krvi).
- ali ste imeli nizek ali visok krvni tlak.
- zdravstveno zgodovino krvnih strdkov ali če ima kdo v družini zdravstveno zgodovino krvnih strdkov, saj so bila zdravila za shizofrenijo povezana z nastankom krvnih strdkov.
- ali ste imeli omotico pri vstajanju zaradi padca krvnega tlaka, kar lahko povzroči omedlevalo.
- ali ste kdaj imeli težave z gibi, ki se imenujejo ekstrapiramidni simptomi (EPS). Ti lahko vključujejo sunkovite gibe, spazme, nemir ali počasne gibe.
- ste doživeli ali začenjate doživljati nemir in ne morete sedeti pri miru. Ti simptomi se lahko pojavijo zgodaj med zdravljenjem. Povejte zdravniku, če se pojavijo.
- sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja za sladkorno bolezen (npr. debelost ali ima nekdo drug v vaši družini sladkorno bolezen). Zdravnik bo moral redno preverjati krvni sladkor, saj se lahko ta zaradi zdravila zviša. Znaki visokega krvnega sladkorja so pretirana žeja, izločanje velikih količin urina, povečanje apetita in občutek oslabelosti.
- zdravstveno zgodovino epileptičnih napadov ali epilepsije.
- težave z vdihavanjem hrane, želodčne kisline ali sline v pljuča, ki povzročajo bolezen, ki jo imenujemo aspiracijska pljučnica.
- zvišane ravni hormona prolaktina ali tumor na hipofizi.

Povečanje telesne mase

To zdravilo lahko povzroči pomembno povečanje telesne mase, kar lahko vpliva na vaše zdravje. Zdravnik bo zato redno preverjal vašo telesno maso in maščobe v krvi.

Telesna temperatura

Med jemanjem zdravila RXULTI se morate izogibati pregrevanju ali dehidraciji. Ne pretiravajte s fizično aktivnostjo in pijte veliko vode.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 13 let, tega zdravila ne smejo jemati. Varnosti in učinkovitosti pri teh bolnikih niso ovrednotili.

Druga zdravila in zdravilo RXULTI

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo RXULTI lahko poveča učinek zdravil, ki se uporabljajo za znižanje krvnega tlaka. Obvestite zdravnika, če jemljete zdravilo za uravnavanje krvnega tlaka.

Če jemljete zdravilo RXULTI z nekaterimi drugimi zdravili, bo morda moral zdravnik spremeniti vaš odmerek zdravila RXULTI ali drugih zdravil. Še posebej pomembno je, da zdravniku omenite naslednja zdravila:

- zdravila proti motnjam srčnega ritma (kot je kinidin),
- antidepresive ali zdravila rastlinskega izvora proti depresiji in tesnobi (kot so fluoksetin, paroksetin, šentjanževka),
- zdravila proti glivicam (kot sta ketokonazol, itakonazol),
- določena zdravila za zdravljenje okužbe s HIV (kot je ritonavir),
- antikonvulzive, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije (kot sta karbamazepin in fenobarbital),
- antibiotike za zdravljenje bakterijskih okužb (kot je klaritromicin),
- določene antibiotike, ki se uporabljajo za zdravljenje tuberkuloze (kot je rifampicin),
- zdravila, kot je moksifloksacin (antibiotik), za katera je znano, da podaljšajo interval QT (pomembna meritev srčne funkcije z elektrokardiogramom [EKG]),
- zdravila, ki spreminjajo koncentracije soli v telesu (povzročajo t.i. elektrolitsko neravnovesje), na primer tablete za odvajanje vode, kot sta furozemid in bendroflumetiazid,
- zdravila, ki zvišujejo ravni encima, imenovanega kreatin fosfokinaza (CPK), na primer zdravila, imenovana statini, kot je simvastatin za zmanjševanje ravni holesterola v krvi,
- zdravila, ki vplivajo na osrednji živčni sistem, kot je kodein (zdravilo proti kašlju) ali morfin (uporablja se za zdravljenje hude bolečine).

Zdravilo RXULTI skupaj s hrano in alkoholom

Zdravilo RXULTI lahko vzamete s hrano ali brez nje. Izogibati se je treba alkoholu, saj lahko vpliva na delovanje tega zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Jemanje zdravila RXULTI med nosečnostjo ni priporočljivo. Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom RXULTI uporabljati učinkovito kontracepcijo. Dojenčki mater, ki so jemale to zdravilo v zadnjih treh mesecih nosečnosti, imajo lahko naslednje simptome: tresenje, togost mišic in/ali mišična šibkost, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in težave pri hranjenju. Če ima vaš otrok katerega od teh simptomov, se obrnite na zdravnika.

Pogovorite se z zdravnikom o najboljšem načinu hranjenja otroka, če jemljete zdravilo RXULTI. Zdravnik bo upošteval korist zdravljenja za vas in korist dojenja za dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Obstaja možnost, da bi lahko zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pred začetkom vožnje ali upravljanja strojev se prepričajte, da niste omotični ali zaspani. Ne vozite in ne uporabljajte nobenega orodja ali strojev, dokler ne veste, da to zdravilo na vas ne vpliva negativno.

Zdravilo RXULTI vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo RXULTI

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo vam bo običajno predpisano v čedalje večjih odmerkih, kot sledi:

Za odrasle:

- v prvih 4 dneh vzemite eno 1-miligramsko filmsko obloženo tableto na dan,
- od 5. do 7. dne vzemite dve 1-miligramsko filmsko obloženi tableti na dan,
- od 8. dne naprej vsak dan vzemite eno filmsko obloženo tableto ustrezne jakosti, ki vam jo predpiše zdravnik.

Pediatrični bolniki:

- v prvih 4 dneh vzemite eno 0,5-miligramsko filmsko obloženo tableto na dan,
- od 5. do 7. dne vzemite eno 1-miligramsko filmsko obloženo tableto na dan,
- od 8. dne naprej vsak dan vzemite eno filmsko obloženo tableto ustrezne jakosti, ki vam jo predpiše zdravnik.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi manjši ali večji odmerek, do največ 4 mg enkrat na dan.

Ni pomembno, ali jemljete zdravilo s hrano ali brez nje.

Če ste pred jemanjem zdravila RXULTI uporabljali druga zdravila za zdravljenje shizofrenije, se bo zdravnik odločil, ali naj jemanje drugega zdravila prekinete postopoma ali takoj, in kako prilagoditi odmerek zdravila RXULTI. Zdravnik vam bo tudi povedal, kako ukrepati, če preidete z zdravila RXULTI na jemanje drugih zdravil.

Bolniki z ledvičnimi težavami

Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek tega zdravila.

Bolniki z jetrnimi težavami

Če imate težave z jetri, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek tega zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RXULTI, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila RXULTI od predpisanega odmerka, takoj obvestite svojega zdravnika ali lokalno bolnišnico. Ne pozabite vzeti ovojnine zdravila s seboj, tako da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo RXULTI

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite pozabljeni odmerek in nadaljujte kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti dva ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo RXULTI

Če boste prekinili z jemanjem zdravila, bo prenehalo učinkovati. Tudi če se počutite bolje, ne spreminjajte dnevnega odmerka zdravila RXULTI in ga ne prenehajte jemati, če vam tega ni naročil zdravnik, saj se lahko vaši simptomi vrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo ti resni neželeni učinki, ki zahtevajo nujno zdravniško pomoč.

Takoj obvestite zdravnika, če imate:

- misli ali občutke, da bi se želeli samopoškodovati ali storiti samomor ali poskus samomora (*občasni neželeni učinki*, lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).
- kombinacija zvišane telesne temperature, znojenja, mišične togosti in dremavost ali zaspanost. To so lahko znaki tako imenovanega nevroleptičnega malignega sindroma (ni znano, pri koliko bolnikih se lahko pojavijo).

- nepravilnosti srčnega ritma, ki so lahko posledica nenormalnih živčnih impulzov v srcu, nenormalni odčitki s podaljšanjem intervala QT pri preiskavi srca (EKG) – ni znano, pri koliko bolnikih se lahko pojavijo.
- simptomi, povezani s krvnimi strdki v žilah, zlasti v nogah (simptomi vključujejo oteklost, bolečino in pordelost nog), ki lahko potujejo po krvnih žilah v pljuča, kjer povzročijo bolečino v prsih in težave z dihanjem (*občasni neželeni učinki*, lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- med krvnimi preiskavami lahko vaš zdravnik najde večje količine prolaktina v krvi.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj,
- povečanje telesne mase,
- akatizija (neprijeten občutek notranji nemir in nujna potreba po nenehnem gibanju),
- omotica,
- tresenje,
- zaspanost,
- driska,
- siljenje na bruhanje,
- bolečine v zgornjem delu trebuha,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v rokah ali nogah ali v obojem,
- med krvnimi preiskavami lahko zdravnik v krvi odkrije večje količine kreatin kinaze (imenovane tudi kreatin fosfokinaze) (encim, pomemben za delovanje mišic).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijska reakcija (npr. oteklina v ustih, jeziku, obrazu in grlu, srbenje, koprivnica),
- parkinsonizem – zdravstveno stanje s številnimi različnimi simptomi, ki vključujejo zmanjšane ali počasne gibe, počasnost misli, sunkovite gibe pri upogibanju udov (okorelost po tipu zobatega kolesa), podrsavajočo hojo, tresenje, malo ali nič obrazne mimike, mišično togost, slinjenje,
- omotica pri vstajanju zaradi padca krvnega tlaka, kar lahko povzroči omedlevico.
- kašelj,
- zobna gniloba (zobni karies),
- napenjanje,
- bolečine v mišicah,
- zvišan krvni tlak,
- med krvnimi preiskavami lahko zdravnik odkrije večje količine trigliceridov v krvi,
- med krvnimi preiskavami lahko zdravnik odkrije povečanje vrednosti jetrnih encimov.

Drugi stranski učinki (ni znano, pri koliko bolnikih so se pojavili):

- epileptični napad,
- mišična oslabeledost, občutljivost ali bolečina in še posebej, če se pojavijo sočasno, slabo počutje, visoka temperatura ali temen urin. Lahko jih povzroči nenormalna razgradnja mišic, ki lahko ogroža življenje in povzroči težave z ledvicami (stanje, imenovano *rabdomioliza*),
- odtegnitveni simptomi pri novorojenčkih, če je mati jemala zdravilo med nosečnostjo,
- nezmožnost upreti se impulzu, težnji ali skušnjavi po dejanjih, ki bi lahko škodila vam ali drugim, kot so:
 - močna želja po pretiranem igranju iger na srečo ne glede na posledice za vas ali za družino,
 - spremenjeno ali povečano spolno zanimanje in vedenje, ki vam ali drugim povzroča znatno zaskrbljenost, na primer povečan libido,
 - čezmerno nakupovanje, ki ga ne morete nadzorovati,

- prenajedanje (uživanje velikih količin hrane v kratkem obdobju) ali kompulzivno uživanje hrane (uživanje večjih količin hrane od normalnih in več, kot je potrebno za potešitev lakote).

Obvestite svojega zdravnika, če opazite katero od navedenih vedenjskih sprememb. Z vami se bo pogovoril o načinih obvladovanja ali zmanjšanja simptomov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila RXULTI

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete zavreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo filmsko obložene tablete RXULTI

- Učinkovina je brekspiprazol.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg brekspiprazola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg brekspiprazola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg brekspiprazola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg brekspiprazola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg brekspiprazola.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg brekspiprazola.

- Druge sestavine so:

Jedro tablete:

Laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 z naslovom Zdravilo RXULTI vsebuje laktozo), koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, malo substituirana hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, prečiščena voda.

Obloga tablete:

Hipromeloza (E 464), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171).

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

Železov oksid (E 172) (rumeni, rdeči, črni)

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

Železov oksid (E 172) (rumeni, rdeči)

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

Železov oksid (E 172) (rumeni)

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rumeni, črni)

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete
Železov oksid (E 172) (rdeči, črni)

Izgled zdravila filmsko obložene tablete RXULTI in vsebina pakiranja

RXULTI 0,25 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rjava, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 0.25 na eni strani.

RXULTI 0,5 mg filmsko obložene tablete

Svetlo oranžna, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 0.5 na eni strani.

RXULTI 1 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumena, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 1 na eni strani.

RXULTI 2 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelena, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 2 na eni strani.

RXULTI 3 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijolična, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 3 na eni strani.

RXULTI 4 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla, plitko konveksna tableta s prirezanimi robovi premera 6 mm z vtisnjeno oznako BRX in 4 na eni strani.

RXULTI filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz aluminija/PVC, ki vsebuje 10, 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

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

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.