

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RXULTI 0,25 mg filmovertukne tabletter
RXULTI 0,5 mg filmovertukne tabletter
RXULTI 1 mg filmovertukne tabletter
RXULTI 2 mg filmovertukne tabletter
RXULTI 3 mg filmovertukne tabletter
RXULTI 4 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

RXULTI 0,25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 0,25 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 45,8 mg lactose (som monohydrat).

RXULTI 0,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 0,5 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 45,5 mg lactose (som monohydrat).

RXULTI 1 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 1 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 45 mg lactose (som monohydrat).

RXULTI 2 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 2 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 44,1 mg lactose (som monohydrat).

RXULTI 3 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 3 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 43,1 mg lactose (som monohydrat).

RXULTI 4 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 4 mg brexpiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertukket tablet indeholder ca. 42,2 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Lysebrun, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 0.25 på den ene side.

RXULTI 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Lyseorange, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 0.5 på den ene side.

RXULTI 1 mg filmovertrukne tabletter

Lysegul, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 1 på den ene side.

RXULTI 2 mg filmovertrukne tabletter

Lysegrøn, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 2 på den ene side.

RXULTI 3 mg filmovertrukne tabletter

Lyselilla, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 3 på den ene side.

RXULTI 4 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 4 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

RXULTI er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge på 13 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksen population

Den anbefalede startdosis brexpiprazol er 1 mg én gang dagligt på dag 1 til 4.

Baseret på patientens kliniske respons og tolerabilitet kan brexpiprazol-dosen titreres til 2 mg én gang dagligt på dag 5 til 7 og derefter til 4 mg på dag 8.

Den anbefalede måldosis er 2 mg til 4 mg én gang dagligt. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 4 mg.

Pædiatrisk population

Den anbefalede startdosis brexpiprazol er 0,5 mg én gang dagligt på dag 1 til 4.

Brexpiprazol-dosen skal titreres til 1 mg én gang dagligt på dag 5 til 7 og derefter til 2 mg på dag 8.

Dosen kan øges ugentligt med 1 mg ad gangen baseret på patientens kliniske respons og tolerabilitet.

Den anbefalede måldosis er 2 mg til 4 mg én gang dagligt. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 4 mg.

Skift fra andre antipsykotika til brexpiprazol

Ved skift fra andre antipsykotika til brexpiprazol bør gradvis krydstitrering overvejes med gradvis seponering af den tidligere behandling, mens behandlingen med brexpiprazol påbegyndes.

Skift til andre antipsykotika fra brexpiprazol

Ved skift til andre antipsykotika fra brexpiprazol er der ikke behov for gradvis krydstitrering. Det nye antipsykotikum bør påbegyndes ved laveste dosis, mens brexpiprazol seponeres. Der bør tages højde for, at plasmakoncentrationen af brexpiprazol vil falde gradvis og være fuldstændigt elimineret efter

1 til 2 uger.

Særlige populationer

Ældre

Sikkerheden ved og virkningen af brexpiprazol til behandling af skizofreni hos patienter på 65 år og opefter er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er ikke muligt at give råd vedrørende en effektiv/sikker minimumsdosis i denne population.

Nedsat nyrefunktion

Den maksimalt anbefalede dosis hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion bør reduceres til 3 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Den maksimalt anbefalede dosis hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score ≥ 7) bør reduceres til 3 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

Langsomme CYP2D6-omsættere

Det er nødvendigt at ændre dosis hos langsomme CYP2D6-omsættere til halvdelen af de anbefalede doser. For langsomme CYP2D6-omsættere, som tager potente eller moderate CYP3A4-hæmmere, er det nødvendigt at ændre dosis yderligere til en fjerdedel af den anbefalede dosis (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosisjustering på grund af interaktioner

Dosis skal justeres hos patienter, der samtidig tager potente CYP3A4-hæmmere/induktorer eller potente CYP2D6-hæmmere. Hvis CYP3A4-hæmmeren/induktoren eller CYP2D6-hæmmeren seponeres, kan det være nødvendigt igen at justere brexpiprazol-dosen til den dosis, der blev anvendt før påbegyndelse af den samtidige behandling (se pkt. 4.5). Hvis der opstår bivirkninger, selvom RXULTI-dosen justeres, bør nødvendigheden af samtidig brug af RXULTI og CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmere revurderes.

Tabel 1: Dosisjustering af RXULTI hos patienter, der er langsomme CYP2D6-omsættere, og ved samtidig brug af CYP-hæmmere

Faktorer	Justeret dosis
Langsomme CYP2D6-omsættere	
Langsomme CYP2D6-omsættere	Administrér halvdelen af den anbefalede dosis
Langsomme CYP2D6-omsættere, der tager potente/moderate CYP3A4-hæmmere	Administrér en fjerdedel af den anbefalede dosis
Patienter, der tager CYP2D6-hæmmere og/eller CYP3A4-hæmmere	
Potente CYP2D6-hæmmere	Administrér halvdelen af den anbefalede dosis
Potente CYP3A4-hæmmere	Administrér halvdelen af den anbefalede dosis
Potente/moderate CYP2D6-hæmmere med potente/moderate CYP3A4-hæmmere	Administrér en fjerdedel af den anbefalede dosis

Patienter, der tager potente CYP3A4-induktorer

Hvis brexpiprazol anvendes samtidig med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) hos en patient, der er stabiliseret på brexpiprazol, er det nødvendigt at titrere den daglige dosis af brexpiprazol trinvis op til det dobbelte af den anbefalede dosis i løbet af 1 til 2 uger. Hvis det derefter som følge af det kliniske respons er nødvendigt at justere dosis yderligere, kan dosen øges op til højst 3 gange den anbefalede daglige dosis. Den daglige dosis må ikke overstige 12 mg, når brexpiprazol anvendes samtidig med potente CYP3A4-induktorer. Det anbefales at administrere den daglige dosis brexpiprazol ad to omgange, da indgift én gang dagligt giver store udsving mellem højeste og laveste værdi (se pkt. 4.5).

CYP3A4-induktorer virker på en tidsafhængig måde, og det kan tage op til 2 uger at opnå maksimal effekt efter påbegyndelse. På samme måde kan CYP3A4-induktion være mindst 2 uger om at fortage sig ved seponering.

Pædiatrisk population

Brexpiprazols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 13 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages i forbindelse med et måltid eller mellem måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Selvmodstanker og -adfærd

Forekomsten af selvmordsadfærd er en del af psykotisk sygdom og humørforstyrrelser og er i nogle tilfælde blevet rapporteret kort efter initiering eller ændring af antipsykotisk behandling, herunder behandling med brexpiprazol (se pkt. 4.8). Højrisikopatienter bør overvåges tæt, når de er i antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme

Brexpiprazol er ikke undersøgt hos patienter med tidligere myokardieinfarkt/iskæmisk hjertesygdom eller klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom, da sådanne patienter blev udelukket fra de kliniske forsøg.

Brexpiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulær sygdom (tidligere myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva) eller hypertension (herunder accelereret såvel som malign).

QT-forlængelse

Patienter, der behandles med antipsykotika, kan udvikle QT-forlængelse. Der er i kliniske forsøg kun indberettet få, ikke-åbne QT-forlængelser med brexpiprazol. Der bør udvises forsigtighed, når brexpiprazol ordineres hos patienter med kardiovaskulær sygdom, familieranamnestic QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser og ved samtidig brug af andre lægemidler, der menes at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.8 og 5.1).

Venøs tromboemboli

Der er rapporteret om tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotika. Da patienter, der er i behandling med antipsykotika, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, skal alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med brexpiprazol, og der skal iværksættes forebyggende foranstaltninger.

Ortostatisk hypotension og besvimelse

Bivirkninger relateret til ortostatisk hypotension kan omfatte svimmelhed, ørhed og takykardi. Generelt er risikoen for disse bivirkninger størst ved påbegyndelse af behandling med antipsykotika og under doseskalering. Patienter med øget risiko for disse bivirkninger (f.eks. ældre) eller med øget risiko for at udvikle komplikationer fra hypotension omfatter patienter, der er dehydrerede, hypovolæmiske eller i behandling med antihypertensiva, eller som tidligere har haft en kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt, iskæmi eller ledningsforstyrrelser), patienter med tidligere cerebrovaskulær sygdom samt patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med antipsykotika. Det bør overvejes at give disse patienter en lavere startdosis og langsommere titrering,

og de ortostatiske vitale tegn bør overvåges (se pkt. 4.2).

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Et potentielt fatalt symptomkompleks, der kaldes malignt neuroleptikasyndrom, er rapporteret i forbindelse med antipsykotisk behandling, herunder behandling med brexpiprazol (se pkt. 4.8). De kliniske manifestationer af MNS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller ustabil blodtryk, takykardi, svedtendens og hjertearytmi). Yderligere symptomer kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient får tegn og symptomer, som tyder på MNS, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af MNS, skal brexpiprazol seponeres øjeblikkeligt.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Ekstrapyramidale symptomer (herunder akut dystoni) er kendte klasseeffekter for antipsykotika. Brexpiprazol bør bruges med forsigtighed hos patienter, der tidligere har oplevet ekstrapyramidale symptomer.

Tardiv dyskinesi

Et syndrom af potentielt irreversibel, ufrivillige dyskinetiske bevægelser kan udvikles hos patienter behandlet med antipsykotika. Selvom forekomsten af syndromet synes at være højest blandt ældre, især ældre kvinder, er det ved påbegyndelse af antipsykotisk behandling ikke muligt at forlade sig på prævalensestimater for at forudsige, hvilke patienter der sandsynligvis vil udvikle syndromet. Hvis der opstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med brexpiprazol, bør dosisreduktion eller seponering overvejes. Disse symptomer kan midlertidigt forværres eller endog opstå efter afslutningen af behandlingen.

Cerebrovaskulære bivirkninger

I placebokontrollerede studier med en række antipsykotika hos ældre patienter med demens sås en højere forekomst af cerebrovaskulære bivirkninger (cerebrovaskulære hændelser og transitoriske iskæmiske anfald), herunder dødsfald, sammenholdt med placebobehandlede forsøgspersoner.

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

Brepiprazol er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens og anbefales ikke til behandling af ældre patienter med demens på grund af en øget risiko for samlet mortalitet.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er rapporteret om hyperglykæmi, som i nogle tilfælde har været ekstrem og forbundet med ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter, der er blevet behandlet med atypiske antipsykotika. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for svære komplikationer, omfatter overvægt og diabetes i familieanamnesen.

Patienter, der behandles med antipsykotika, herunder brexpiprazol, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse). Fastende plasmaglukose bør vurderes før eller straks efter påbegyndelse af antipsykotisk behandling. Ved længerevarende behandling bør plasmaglukoseniveauet overvåges regelmæssigt for forværret glukosekontrol.

Vægtøgning og dyslipidæmi

Antipsykotika, herunder brexpiprazol, er blevet forbundet med metaboliske forandringer, herunder vægtøgning og dyslipidæmi. Der er observeret øget forekomst af vægtøgning ved øget behandlingsvarighed med brexpiprazol (se pkt. 4.8). I begyndelsen af behandlingen bør lipidprofilen vurderes. Klinisk monitorering af vægt og lipidprofil anbefales ved *baseline* og under behandlingen.

Krampeanfald

Som med andre antipsykotiske midler bør brexpiprazol anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald eller andre sygdomme, der potentielt kan sænke krampetærsklen. Der er rapporteret om krampeanfald under behandling med brexpiprazol (se pkt. 4.8).

Regulering af kropstemperatur

Forstyrrelse af kroppens evne til at reducere kroppens kernetemperatur er blevet forbundet med antipsykotika. Relevant påpasselighed tilrådes ved ordinerings af brexpiprazol til patienter, som vil opleve omstændigheder, der kan bidrage til forhøjet kropstemperatur, f.eks. anstrengende fysisk aktivitet, eksponering for høj varme, samtidig behandling med lægemidler med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Dysfagi

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brugen af antipsykotika. Brexpiprazol skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Manglende impulskontrol

Manglende impulskontrol, herunder ludomani, er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med brexpiprazol. Patienter kan opleve en øget trang til især hasardspil og en manglende evne til at styre denne trang, når de tager brexpiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter kompulsiv seksuel adfærd, kompulsiv købeadfærd, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd. Patienter med manglende impulskontrol i anamnesen kan have en øget risiko og bør overvåges nøje. Da patienterne muligvis ikke selv anerkender denne type adfærd som unormal, er det vigtigt, at de ordinerende læger spørger deres patienter eller patienternes omsorgspersoner specifikt om udvikling af nye typer eller forstærkning af eksisterende manglende impulskontrol eller anden kompulsiv adfærd under behandlingen med brexpiprazol. Det bør bemærkes, at symptomer på manglende impulskontrol kan være forbundet med den underliggende sygdom. I nogle tilfælde er der imidlertid rapporteret om trang, der fortog sig ved nedsættelse af dosen eller seponering af lægemidlet. Kompulsiv adfærd kan medføre skade på patienten og andre, hvis adfærden ikke anerkendes. Dosisreduktion eller seponering af lægemidlet bør overvejes, hvis en patient udvikler en sådan trang under behandling med brexpiprazol (se pkt. 4.8).

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose

Leukopeni, neutropeni og agranulocytose (herunder med fatal udgang) er rapporteret under behandling med antipsykotika. Mulige risikofaktorer for leukopeni/neutropeni omfatter tidligere konstateret lavt antal hvide blodlegemer eller tidligere lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni. Hos patienter med tidligere konstateret lavt antal hvide blodlegemer eller tidligere lægemiddelinduceret leukopeni/neutropeni bør alle blodtal overvåges hyppigt i løbet af de første måneders behandling, og brexpiprazol bør seponeres ved første tegn på fald i antallet af hvide blodlegemer, hvis der ikke er andre udløsende faktorer. Patienter med neutropeni bør omhyggeligt overvåges for feber eller andre symptomer eller tegn på infektion og bør i givet fald behandles øjeblikkeligt. Hos patienter med svær neutropeni (absolut neutrofiltal $< 1.000/\text{mm}^3$) bør brexpiprazol seponeres og antallet af hvide blodlegemer overvåges, indtil der ses bedring.

Prolaktin

Brepiprazol kan medføre forhøjet prolaktinniveau. Det forhøjede niveau, der ses i forbindelse med brexpiprazol-behandling, er generelt mildt og vil typisk falde i løbet af behandlingen; i enkelte tilfælde vedvarer det forhøjede niveau dog under behandlingen (se pkt. 4.8.).

Lactose

RXULTI filmovertrukne tabletter indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galaktoseintolerans, total laktase-mangel eller glukose-galaktose-malabsorption bør ikke behandles med dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brepiprazol metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 og CYP2D6.

Andre lægemidler, der kan påvirke brexpiprazol

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol (200 mg to gange dagligt i 7 dage), der er en potent CYP3A4-

hæmmer, og en enkeltdosis på 2 mg brexpiprazol øgede AUC for brexpiprazol med 97 % uden ændring af $C_{\max}$. På grundlag af resultaterne af interaktionsundersøgelser anbefales det at halvere dosen af brexpiprazol, når stoffet administreres samtidig med potente CYP3A4-hæmmere (itraconazol, ketoconazol, ritonavir og clarithromycin).

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af rifampicin (600 mg to gange dagligt i 12 dage), der er en potent CYP3A4-induktor, og en enkeltdosis på 4 mg oralt brexpiprazol medførte et fald på ca. 31 % og 73 % i hhv. $C_{\max}$ og AUC for brexpiprazol. Hvis brexpiprazol anvendes samtidig med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, rifampicin, perikon), bør den samlede daglige dosis af brexpiprazol øges til ca. tre gange den anbefalede dosis. Ved samtidig administration af brexpiprazol og CYP3A4-induktorer giver indgift én gang dagligt af brexpiprazol store udsving mellem højeste og laveste værdi (se pkt. 4.2).

CYP2D6-hæmmere

Samtidig administration af en enkeltdosis på 2 mg oralt brexpiprazol og quinidin (324 mg dagligt i 7 dage), der er en potent hæmmer af CYP2D6, øgede AUC for brexpiprazol med 94 % uden ændring af $C_{\max}$. På grundlag af resultater af interaktionsundersøgelser anbefales det at halvere dosen af brexpiprazol, når stoffet administreres samtidigt med potente CYP2D6-hæmmere (quinidin, paroxetin og fluoxetin).

Baseret på estimater fra farmakokinetiske populationsanalyser forventes hurtige CYP2D6-omsættere, der får både CYP3A4- og CYP2D6-hæmmere, og langsomme CYP2D6-omsættere, der får potente CYP3A4-hæmmere, at have en stigning på 4 gange til 5 gange i brexpiprazol-koncentration, og dosisjustering til en fjerdedel af dosis anbefales derfor hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Andre lægemidler, der potentielt kan påvirkes af brexpiprazol

Baseret på resultater af *in vitro*-forsøg er det usandsynligt, at brexpiprazol medfører klinisk betydelige farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450-enzymen. Brexpiprazol påvirker ikke absorptionen af lægemidler, der er substrater for brystkræftresistent protein (BCRP) og P-glykoprotein (P-gp)-transportører.

Der bør udvises forsigtighed, hvis brexpiprazol administreres samtidigt med lægemidler, der giver QT-forlængelse (f.eks. moxifloxacin) eller elektrolytforstyrrelser (f.eks. diuretika som furosemid og bendroflumethiazid).

Hvis brexpiprazol administreres samtidigt med lægemidler, der giver øget kreatinfosfokinase (CPK), f.eks. statiner som simvastatin, bør der tages højde for den mulige additive virkning induceret af brexpiprazol ved øget CPK.

Farmakodynamiske interaktioner

Der foreligger ingen oplysninger om farmakodynamiske interaktioner med brexpiprazol på nuværende tidspunkt. Der skal udvises forsigtighed ved ordination af andre samtidige lægemidler. Som følge af brexpiprazols primære effekt på centralnervesystemet (CNS) skal der udvises forsigtighed, når brexpiprazol tages sammen med alkohol eller andre CNS-stimulerende lægemidler med overlappende bivirkninger som f.eks. opiat, herunder kodein og morfin (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller kun begrænsede data fra anvendelse af brexpiprazol til gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Brexpiprazol bør ikke anvendes under graviditeten og hos fertile kvinder, som ikke anvender sikker prævention.

Nyfødte, der har været eksponeret for antipsykotika, herunder brexpiprazol, i graviditetens tredje trimester, har risiko for at få bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer, der kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsinsufficiens og dysfagi. Derfor bør nyfødte overvåges omhyggeligt.

Amning

Det er ukendt, om brexpiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at brexpiprazol/metabolitter udskilles i mælk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med brexpiprazol skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Brexpiprazols indvirkning på menneskers fertilitet er ikke undersøgt. Dyreforsøg har påvist nedsat fertilitet hos hundyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brexpiprazol kan i let til moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af indvirkningen på centralnervesystemet, f.eks. sedation og svimmelhed, der er bivirkninger, som kan forekomme med hyppigheden almindelig (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos voksne var akatysi (5,6 %) og vægtforøgelse (3,9 %), mens de hos unge var kvalme (6,4 %), somnolens (4,5 %) og akatysi (3,6 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Incidensen af bivirkninger ved brexpiprazol-behandling er opstillet i tabellen nedenfor. Tabellen er baseret på de bivirkninger, der blev indberettet i de kortvarige placebo-kontrollerede, kliniske fase 2- og fase 3-forsøg hos voksne ved relevante terapeutiske doser (2 mg til 4 mg) og de kortvarige placebo-kontrollerede, kliniske fase 3-forsøg hos unge ved relevante terapeutiske doser (1 mg til 4 mg).

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet		Udslæt	Angioødem Urtikaria Hævet ansigt	
Metabolisme og ernæring		Vægtøgning		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser			Selvmonds-forsøg Selvmonds-tanker	Ludomani Impulsiv adfærd Overspisning Kompulsiv købedadfærd Kompulsiv seksuel adfærd
Nervesystemet		Akatisi Svimmelhed Tremor Somnolens ¹	Parkinsonisme	Krampeanfald Malignt neuroleptika-syndrom (MNS)
Hjerte				Forlænget QT på ekg
Vaskulære sygdomme			Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Ortostatisk hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste	
Mave-tarm-kanalen		Diarré Kvalme Smerter i den øvre del af maven	Karies Flatulens	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Rygsmarter Ekstremitets-smerter	Myalgi	Rabdomyolyse
Graviditet, puerperium og den perinatale periode				Abstinens-syndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Undersøgelser	Forhøjet blodprolaktin ²	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Forhøjet blodtryk Forhøjede triglycerider i blodet Forhøjede leverenzzymer	

¹ Omfatter også sedation og hypersomni

² Kategoriseringen af forhøjet blodprolaktin er baseret på kriterier for potentiel klinisk relevans > 1 × øvre normalgrænse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Akatisi var den hyppigst rapporterede EPS-relaterede bivirkning i brexpiprazolgruppen, der fik 2 mg til 4 mg dagligt (5,6 %), sammenholdt med 4,5 % i placebogruppen, efterfulgt af tremor (2,7 %), sammenholdt med 1,2 % i placebogruppen.

Andre EPS-relaterede bivirkninger, der blev indberettet i kortvarige, kontrollerede forsøg, er dyskinesi (0,4 %), ekstrapyramidale forstyrrelser (1,8 %) og parkinsonisme (0,4 %). Se pkt. 4.4.

Akatisi

Fastdosis-forsøg peger på en dosis/respons-relation, hvad angår akatisi hos patienter i behandling med brexpiprazol, idet hyppigheden stiger ved højere doser. Incidensen af akatisi i de brexpiprazol-grupper, der fik 1 mg/dag, 2 mg/dag og 4 mg/dag, var hhv. 3,0 %, 4,6 % og 6,5 %, sammenholdt med 5,2 % blandt forsøgspersonerne i placebo-gruppen.

Incidensen af akatisi i de kortvarige kontrollerede forsøg (5,4 %) svarede til incidensen i de åbne langtidsstudier (5,7 %).

Selvmondsadfærd

Behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er) relateret til selvmordsadfærd blev indberettet af 8 forsøgspersoner (0,5 %, 2 alvorlige tilfælde, hvoraf ét medførte seponering) i alle brexpiprazolgrupper og af 3 forsøgspersoner (0,4 %, ingen alvorlige tilfælde) i placebogruppen. I åbne langtidsstudier blev TEAE'er relateret til selvmordsadfærd indberettet hos 23 forsøgspersoner (1,6 %). Samlet set er der i løbet af det kliniske brexpiprazol-udviklingsprogram for skizofreni observeret ét dødsfald som følge af selvmord, som investigator vurderede ikke var lægemiddelrelateret. Der er efter markedsføring sket spontane indberetninger af fuldbyrdede selvmord og selvmordsforsøg. Se pkt. 4.4.

QT-forlængelse

I de kortvarige kontrollerede forsøg med brexpiprazol blev der indberettet 3 behandlingsrelaterede tilfælde af QT-forlængelse i 2 mg til 4 mg-gruppen (0,3 %) sammenholdt med 3 behandlingsrelaterede tilfælde (0,5 %) hos forsøgspersoner, der fik placebo. Incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger i langtidsstudierne svarede til incidensen i de kortvarige forsøg.

Virksomheden af brexpiprazol ved terapeutiske (4 mg) og supratherapeutiske (12 mg) doser på QT-intervallet blev evalueret hos forsøgspersoner med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i et randomiseret, dobbeltblindet placebo- og aktivkontrolleret (moxifloxacin) parallelgruppe-forsøg. Delgruppeanalyser fra dette forsøg pegede på, at QTc-forlængelse var større hos kvindelige forsøgspersoner end hos mandlige (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).

Vægtøgning

I de kortvarige kontrollerede forsøg var procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtøgning (stigning på ≥ 7 % fra *baseline* i legemsvægt) 9,1 % i den gruppe, der fik 2 mg til 4 mg brexpiprazol/dag, sammenholdt med 3,8 % i placebo-gruppen.

Procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtøgning ved et eller flere besøg (stigning på ≥ 7 % i legemsvægt) i det åbne langtidsstudie var 20,7 %, og 0,4 % af forsøgspersonerne afbrød deltagelse i forsøget på grund af vægtøgningen. Hos forsøgspersoner, der oplevede en vægtøgning på ≥ 7 % i forhold til *baseline*, steg vægten over tid, idet den gennemsnitlige vægtøgning var på op til 10,2 kg i uge 52. Den samlede gennemsnitlige ændring i legemsvægt i brexpiprazol-gruppen i det åbne langtidsforsøg var 2,1 kg i uge 52. Se pkt. 4.4.

Prolaktin

Incidensen af forhøjet blodprolaktin var 0,9 % i den gruppe, der fik 2 mg til 4 mg brexpiprazol/dag, sammenholdt med 0,5 % i placebo-gruppen i de kortvarige kontrollerede forsøg. Forekomsten af forhøjet prolaktin var højere hos kvinder end hos mænd i de kortvarige forsøg (1,5 % versus 0,6 %). Desuden var hyppigheden af forhøjet prolaktin $> 1 \times$ den øvre normalgrænse i den gruppe, der fik 2 mg til 4 mg brexpiprazol/dag, 13,7 % hos kvinder sammenholdt med 6,4 % i placebo-gruppen og 11,1 % hos mænd sammenholdt med 10,3 % i placebo-gruppen. Se pkt. 4.4.

Malignt neuroleptikasyndrom

Et potentielt dødeligt symptomkompleks, der kaldes malignt neuroleptikasyndrom, er rapporteret i forbindelse med brexpiprazol (se pkt. 4.4).

Kvalme

Hvad angår kvalme, var den samlede incidens på 2,3 % i den gruppe, der fik i 2 mg til 4 mg brexpiprazol i kontrollerede kortvarige forsøg, sammenholdt med 2,0 % i placebo-gruppen. Hvad angår opkastning, var incidensen på 1,0 % i brexpiprazol-gruppen, sammenholdt med 1,2 % i placebo-gruppen.

Hvad angår kønsrelaterede forskelle, sås en hyppigere forekomst af kvalme og opkastning hos kvinder sammenholdt med mænd blandt de brexpiprazol-behandlede patienter i kortvarige forsøg (hhv. 4,8 % versus 2,8 % og 4,6 % versus 1,4 %). Blandt de patienter, der fik placebo, sås en hyppighed af kvalme på 2,8 % hos mænd versus 3,2 % hos kvinder, mens hyppigheden af opkastning var 3,0 % hos mænd versus 2,6 % hos kvinder (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge på 13 år og derover

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos unge forventes at være de samme som hos voksne.

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I kortvarige forsøg var akatysi den hyppigst rapporterede EPS-relaterede bivirkning i brexpiprazolgruppen, der fik 1 mg til 4 mg dagligt (3,6 %), sammenholdt med 2,9 % i placebo-gruppen. Andre EPS-relaterede bivirkninger, der blev indberettet i kortvarige, kontrollerede forsøg hos pædiatriske patienter, var muskelrigiditet (0,9 %), hypokinesi (0,9 %) og tremor (0,9 %).

Akatysi

Incidensen af akatysi hos de brexpiprazol-behandlede pædiatriske forsøgspersoner i et kortvarigt, randomiseret, dobbeltblindet forsøg var 3,6 % sammenholdt med 2,9 % for placebobehandlede forsøgspersoner. Incidensen af akatysi i det åbne langtidsforsøg var 5,1 %. Se pkt. 4.4.

Selvmondsadfærd

I et kortvarigt, kontrolleret forsøg blev TEAE'er selvmordsadfærd indberettet hos én forsøgsperson (0,9 %, ikke-alvorligt tilfælde) i den brexpiprazol-behandlede gruppe og ingen i placebo-gruppen. I et åbent langtidsforsøg blev TEAE'er selvmordsadfærd indberettet hos 9 forsøgspersoner (3,1 %). Se pkt. 4.4.

QT-forlængelse

Ingen TEAE'er er blevet indberettet relateret til QT-forlængelse i forsøg vedrørende skizofreni hos unge. Den observerede sikkerhedsprofil hos den unge population betragtes som svarende til den, som er blevet observeret hos den voksne population (se pkt. 4.4).

Vægtøgning

I de kortvarige kontrollerede forsøg var procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtøgning (stigning på ≥ 7 % fra baseline i legemsvægt) 8,2 % i den brexpiprazolbehandlede gruppe sammenholdt med 4,9 % i placebo-gruppen. Den gennemsnitlige stigning i legemsvægt fra baseline til det sidste besøg var 0,8 kg hos brexpiprazolbehandlede forsøgspersoner og 0,0 kg i placebo-gruppen. Z-scorer blev beregnet for at justere for normal vækst (målt i standardafvigelser [SD]), hvilket normaliserer for børns og unges normal vækst ved sammenligninger med alders- og kønssvarende standarder for populationen. En ændring i z-score $<0,5$ SD betragtes som ikke klinisk signifikant. I dette forsøg blev der ikke set nogen ændring i den gennemsnitlige z-score fra baseline til det sidste besøg i hverken gruppen behandlet med brexpiprazol eller gruppen behandlet med placebo. 4,5 % af forsøgspersoner i brexpiprazolgruppen, og 3,9 % af forsøgspersoner i placebo-gruppen havde en stigning i deres z-score for alders- og kønsjusteret legemsvægt på mindst 0,5 SD fra baseline. TEAE'er relateret til vægtøgning blev indberettet af 1,7 % af alle patienter i brexpiprazolgruppen

sammenholdt med 3,4 % i placebogruppen. Se pkt. 4.4.

Procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtøgning ved et eller flere besøg (stigning på ≥ 7 % i legemsvægt fra baseline) i det åbne langtidsforsøg var 47,3 % i gruppen behandlet med brexpiprazol. Den gennemsnitlige ændring i z-score fra baseline til det sidste besøg var 0,00 SD for legemsvægt, mens der var en stigning i den alders- og kønsjusterede z-score på mindst 0,5 SD fra baseline hos 21,8 % af patienterne. TEAE'er med vægtøgning blev set hos 10,9 % af forsøgspersonerne, mens TEAE'er med øget appetit, øget BMI og taljemål steg, hver blev indberettet hos henholdsvis to, én og én person.

Prolaktin

I det kortvarige forsøg blev der ikke indberettet nogen behandlingsrelaterede bivirkninger forbundet med forhøjet prolaktin. Hyppighederne af forhøjet prolaktin $> 1 \times$ den øvre normalgrænse i den gruppe, der fik 2 mg til 4 mg brexpiprazol/dag, var 26,8 % hos kvinder sammenholdt med 6,3 % i placebo-gruppen og 24,5 % hos mænd sammenholdt med 6 % i placebogruppen. I langtidsforsøget indberettede 2,0 % af forsøgspersonerne TEAE'er relateret til øget prolaktin i blodet og 0,7 % af forsøgspersoner rapporterede TEAE'er relateret til hyperprolaktinæmi. Se pkt. 4.4.

Malignt neuroleptikasyndrom

Der er ikke blevet indberettet nogen TEAE'er relateret til NMS i forsøgene vedrørende skizofreni hos unge. Sikkerhedsprofilen observeret hos den unge population betragtes som værende svarende til den, som blev observeret hos den voksne population (se pkt. 4.4).

Kvalme

TEAE'en kvalme er blevet indberettet i forsøgene vedrørende skizofreni hos unge. Sikkerhedsprofilen observeret hos den unge population betragtes som værende svarende til den, som blev observeret hos den voksne population.

Somnolens inklusive sedation og hypersomni

I korttidsforsøg var forekomsten af somnolens-relaterede TEAE'er (sedation, somnolens, hypersomni) 7,3 % i gruppen, der fik 2 mg til 4 mg brexpiprazol/dag, sammenlignet med 6,7 % i placebo-gruppen. I et langsigtet, ikke-blindet forsøg var forekomsten af somnolens-relaterede TEAE'er (sedation, somnolens, hypersomni) 12,6 %. Disse TEAE'er var milde til moderate i sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Maveskylning og behandling med et emetikum kan være nyttigt umiddelbart efter en overdosis. Et elektrokardiogram bør tages i tilfælde af en overdosis, og hvis der ses forlængelse af QT-intervallet, bør monitorering af hjertefunktionen iværksættes.

Håndteringen af overdosering bør i øvrigt fokusere på understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, sikring af tilstrækkelig iltning og ventilering samt behandling af symptomerne. Nøje medicinsk overvågning og monitorering bør fortsættes, indtil forsøgspersonen er kommet sig.

Oralt aktivt kul og sorbitol (50 g/240 ml) administreret én time efter indtagelse af 2 mg oralt brexpiprazol reducerede brexpiprazols $C_{\max}$ og AUC med hhv. ca. 5 % til 23 % og 31 % til 39 %. Der er imidlertid utilstrækkelige oplysninger om aktivt kuls terapeutiske potentiale til behandling af en overdosis brexpiprazol.

Selvom der ikke foreligger oplysninger om virkningen af hæmodialyse ved overdosering med brexpiprazol, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da

brexpiprazol i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, andre antipsychotica, ATC-kode N05AX16

Virkningsmekanisme

Brexpiprazol er et atypisk antipsykotisk lægemiddel. Brexpiprazols farmakologi menes at være medieret af en modulerende aktivitet i serotonin- og dopaminsystemerne, der kombinerer partiel agonistisk aktivitet på serotonerge 5-HT_{1A}- og dopaminerge D₂-receptorer med antagonistisk aktivitet på serotonerge 5-HT_{2A}-receptorer, med samme høje affinitet ved alle disse receptorer (K_i: 0,1 nM til 0,5 nM). Brexpiprazol udviser også antagonistisk aktivitet ved noradrenerge α_{1B/2C}-receptorer med affinitet i samme subnanomolære Ki-interval (K_i: 0,2 nM til 0,6 nM).

Farmakodynamisk virkning

Betydningen af genetisk variation for det farmakodynamiske respons på brexpiprazol er ikke undersøgt.

Effekt på QT

Virkningen af brexpiprazol på QT-intervallet blev undersøgt hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse. I den overordnede analyse forlængede brexpiprazol ikke QT_c-intervallet i et klinisk relevant omfang efter terapeutiske og supraterapeutiske doser (4 mg/dag; n = 62 eller 12 mg/dag; n = 53), og der sås ingen korrelation mellem brexpiprazol-koncentration og QT_c-forlængelse.

Delgruppeanalyser fra det grundige QT_c-forsøg antydede, at QT_c-forlængelsen var større hos kvindelige forsøgspersoner end hos mandlige. I den gruppe, der fik 4 mg brexpiprazol pr. dag, var den maksimale placebo-justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QT_{cl}-intervallet 5,2 ms (90 %-KI: 1,5 til 8,9) hos mænd (n = 48) og 15,0 ms (90 %-KI: 7,7 til 22,3) hos kvinder (n = 14) 6 timer efter administration. I den gruppe, der fik 12 mg brexpiprazol pr. dag, var den maksimale placebo-justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QT_{cl}-intervallet 2,9 ms (90 %-KI: -1,2 til 6,9) hos mænd (n = 40) 12 timer efter administration og 10,4 ms (90 %-KI: 2,7 til 18,2) hos kvinder (n = 13) 24 timer efter administration. Det lavere antal kvinder end mænd, der var inkluderet i forsøget, gør det ikke muligt at drage endelige konklusioner.

Klinisk virkning

Voksne:

Virkningen og sikkerheden ved brexpiprazol til behandling af voksne med skizofreni blev undersøgt i to multinationale og ét regionalt (Japan) 6 uger lange randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede, kliniske fastdosis-forsøg (forsøg 1 til 3), et multinationalt 6 uger langt randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret og aktivkontrolleret (quetiapin) klinisk forsøg med fleksible doser (forsøg 4) og ét multinationalt, placebo-kontrolleret vedligeholdelsesforsøg over 52 uger (forsøg 5). Forsøgene omfattede 2.690 patienter i alderen 18 år til 65 år.

I forsøg 1 til 3 blev brexpiprazol titreret som beskrevet i pkt. 4.2 med 1 mg i 4 dage, efterfulgt af 2 mg dag 5 til dag 7. Dag 8 blev dosis øget til 4 mg i nogle af behandlingsgrupperne.

Kortvarige forsøg

I de tre kortvarige fastdosis-forsøg (forsøg 1, 2 og 3) blev forsøgspersonerne randomiseret til brexpiprazol 2 mg én gang dagligt, 4 mg én gang dagligt eller placebo.

I forsøg 4 undersøgte man virkningen, sikkerheden og tolerabiliteten af brexpiprazol i et fleksibelt dosisinterval på 2 mg/dag til 4 mg/dag og 400 mg til 800 mg quetiapin depot med henblik på at sikre analysesensitiviteten. I de kortvarige forsøg blev det primære effektmål defineret som den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til uge 6 i samlede scorer på PANSS-skalaen (*Positive and Negative Symptoms Scale*), der er et vurderingsværktøj med spørgsmål opdelt i fem faktorer til vurdering af positive symptomer, negative symptomer, desorganiseret tankegang, ukontrolleret fjendtlighed/opstemthed og angst/depression.

Det vigtigste sekundære endepunkt i forsøg 1, 2 og 4 var CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*) for skizofreni, der er en 7-punkts lægevurdering af sygdommens sværhedsgrad. CGI-S blev også vurderet i forsøg 3 og 5 som sekundært endepunkt.

Virkningerne af brexpiprazol blev også evalueret på tværs af en række foruddefinerede sekundære endepunkter: de specifikke aspekter for symptomer på skizofreni (PANSS-delscore for positive symptomer, PANSS-delscore for negative symptomer, PANSS-score for opstemthed ([PEC]-score), PANSS Marder-faktorer for positive/negative symptomer, desorganiseret tankegang, ukontrolleret fjendtlighed/opstemthed og angst/depression) samt analyser af respons (defineret som 30 %-forbedring i PANSS-totalscore sammenholdt med *baseline* eller en CGI-I-score på 1 [virkelig meget forbedret] eller 2 [meget forbedret]).

Effekt blev påvist i forsøg 1 for både brexpiprazol 2 mg/dag og 4 mg/dag og repliceret i forsøg 2 kun for brexpiprazol 4 mg/dag og i forsøg 3 kun for brexpiprazol 2 mg/dag.

I det fleksible doseringsforsøg (forsøg 4) havde forsøgspersoner i brexpiprazol-gruppen i uge 6 numerisk større forbedringer af PANSS-totalscoren end forsøgspersonerne i placebo-gruppen, selvom forskellen i uge 6 ikke opnåede statistisk signifikans for den primære effektanalyse ($p = 0,0560$; se tabel 2). I det samme forsøg var den aktive komparator (quetiapin depot), som blev tilføjet udelukkende med henblik på analysesensitivitet, separeret fra placebo.

Tabel 2: Primære effektræsultater af 6-ugers forsøg med skizofreni-patienter

Forsøg	Behandlingsgruppe	n	Primært effektmål: PANSS			
			Gennemsnitlig <i>baseline</i> -score (SD)	Gennemsnitlig mindste kvadraters-ændring fra <i>baseline</i> (SE)	Gennemsnitlig mindste kvadraters-forskel ^{a, b} (95 %-KI)	p-værdi
1	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1 - -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	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	Brexpiprazol (2 mg/dag)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23 - 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	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	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04 - -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/dag)	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)	--	--

Forsøg	Behandlingsgruppe	n	Primært effektmål: PANSS			
			Gennemsnitlig <i>baseline</i> -score (SD)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- ændring fra <i>baseline</i> (SE)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- forskels ^{a, b} (95 %-KI)	p-værdi
4	Brexpiprazol (2 mg/dag til 4 mg/dag)	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 Standardafvigelse

SE Standardfejl

LS Mean Mindste kvadraters gennemsnit

KI Konfidensinterval

* Behandling statistisk signifikant superior i forhold til placebo

a Forskel (brexpiprazol minus placebo) i mindste kvadraters gennemsnit fra *baseline* i uge 6

b Mindste kvadraters gennemsnit, 95 %-KI og p-værdier for individuelle forsøg blev udledt af en MMRM (*Mixed effect Model Repeat Measurement*)-analyse som følger: faste effekter for interaktion ift. sted, behandling, besøg og behandling pr. besøg, med interaktion ift. *baseline* og *baseline* pr. besøg som kovariater. Der er anvendt en ustruktureret varians/kovarians-matrix.

Den primære statistiske analyse blev foretaget ved brug af en MMRM-model med MAR (*Missing At Random*)-imputering. Resultaterne af en sensitivitetsanalyse ved brug af placebo-baseret multipel imputering (PMI) var konsistente med den primære analyse.

Resultater af det (vigtigste) sekundære resultatparameter og yderligere endepunkter understøttede det primære endepunkt.

I forsøg 1 blev der i uge 6 også påvist en statistisk signifikant større forbedring af CGI-S, det vigtigste sekundære effektmål, hos den gruppe, der fik brexpiprazol 2 mg/dag og 4 mg/dag, sammenholdt med placebo-grupperne. På grund af testhierarkiet kan den større forbedring for både 2 mg/dag og 4 mg/dag på CGI-S kun anses for at understøtte forsøg 2, 3 og 4 (se tabel 3).

Tabel 3: Vigtigste sekundære effektresultater af 6-ugers forsøg med skizofreni-patienter

Forsøg	Behandlingsgruppe	n	Det vigtigste sekundære effektmål: CGI-S			
			Gennemsnitlig <i>baseline</i> -score (SD)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- ændring fra <i>baseline</i> (SE)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- forskels ^a (95 %-KI)	p-værdi
1	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56 - -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	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	Brexpiprazol (2 mg/dag)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42 - 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	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	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67 - -0,03)	0,0308

Forsøg	Behandlingsgruppe	n	Det vigtigste sekundære effektmål: CGI-S			
			Gennemsnitlig <i>baseline</i> -score (SD)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- ændring fra <i>baseline</i> (SE)	Gennemsnitlig mindste kvadraters- forskel ^a (95 %-KI)	p-værdi
	Brexpiprazol (4 mg/dag)	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	Brexpiprazol* (2 mg/dag til 4 mg/dag) _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 Standardafvigelse

SE Standardfejl

LS Mean Mindste kvadraters gennemsnit

KI Konfidensinterval

* Behandling statistisk signifikant superior i forhold til placebo

a Forskel (brexpiprazol minus placebo) i mindste kvadraters gennemsnit fra *baseline* i uge 6

b Gennemsnitlig dosis på 3,5 mg/dag

Forsøg til undersøgelse af vedligeholdelse af effekt

I forsøg 5 (et langtidsstudie designet til at vurdere vedligeholdelsen af effekten af brexpiprazol ved at vurdere udsættelsen af tiden til imminent recidiv af skizofreni) blev patienter med skizofreni, som responderede på behandling med brexpiprazol 1 mg/dag til 4 mg/dag, stabiliseret over 12 uger til 36 uger og derefter på dobbeltblindet vis randomiseret til enten fortsat behandling med stabiliseringsdosen af brexpiprazol (n = 96) eller placebo (n = 104) i 52 uger eller indtil recidiv.

I den primære analyse af tid til imminent recidiv havde patienter på brexpiprazol en væsentlig længere tid til recidiv end patienter på placebo ($p < 0,0001$). I uge 52 havde brexpiprazol (13,5 %) reduceret risikoen for imminent recidiv med 71 % sammenholdt med placebo (38,5 %). Under stabiliseringen forbedrede brexpiprazol den kliniske symptomologi (som vurderet ved PANSS, CGI-S og CGI-I [kovariansanalyse (ANCOVA) – *Last Observation Carried Forward* (LOCF)]) og funktionsevne (som vurderet ved Global Assessment of Functioning (GAF) [ANCOVA LOCF]). Disse forbedringer blev fastholdt gennem den 52-uger lange dobbeltblindede vedligeholdelsesfase hos patienter på brexpiprazol, mens patienter, der var randomiseret til placebo, oplevede en forværring af PANSS-, CGI-S- og CGI-I- samt GAF-scorerne [ANCOVA LOCF]). Brexpiprazol fastholdt kontrollen med symptomer og funktionsevnen sammenholdt med placebo.

Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden ved brexpiprazol til behandling af pædiatriske patienter med skizofreni blev undersøgt i ét 6 uger langt randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg (forsøg 6) og ét 24 måneder langt, åbent langtidsforsøg. Det kortvarige forsøg omfattede 110 patienter randomiseret til brexpiprazol, 101 patienter til aripiprazol med henblik på analysesensitivitet og 104 patienter til placebo med en gennemsnitsalder på 15 år.

I det kortvarige forsøg (forsøg 6) fik patienter enten brexpiprazol 2 til 4 mg/dag, aripiprazol 10 til 20 mg/dag eller placebo.

Det primære effektendepunkt var defineret som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 6 i PANSS-totalscorer (Positive and Negative Syndrome Scale).

Brexpiprazol 2 til 4 mg/dag og aripiprazol viste statistisk signifikante forbedringer sammenholdt med placebo i den gennemsnitlige ændring fra baseline i PANSS-totalscore.

Fuldførte analyser fra langtidsforsøg med fleksible doser brexpiprazol på 1 til 4 mg/dag viste vedholdende forbedring i symptomer fra baseline til og med måned 24 i PANSS-totalscore.

Tabel 4: Vigtigste effektresultater af 6-ugers forsøg med pædiatriske skizofreni-patienter

Forsøg	Behandlingsgruppe	n	Det vigtigste primære effektmål: PANSS			
			Gennemsnitlig baseline-score (SD)	Gennemsnitlig mindste kvadraters-ændring fra baseline (SE)	Gennemsnitlig mindste kvadraters-forskel ^a (95 %-KI)	p-værdi
6	Brexpiprazol (2 mg/dag til 4 mg/dag)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/dag til 20 mg/dag)	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 Standardafvigelse

SE Standardfejl

LS Mean Mindste kvadraters gennemsnit

KI Konfidensinterval

* Behandling statistisk signifikant superior i forhold til placebo

a Forskel (brexpiprazol minus placebo) i mindste kvadraters gennemsnit fra baseline i uge 6

b Effektpopulationen inkluderer behandlede forsøgspersoner, som har en effektevaluering ved baseline og mindst 1 effektevaluering efter baseline for PANSS-totalscore.

Ydermere er en farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse blevet anset for at understøtte sammenligningen af kliniske effektdata mellem unge og voksne med skizofreni.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Brexpiprazol absorberes efter administration af tabletten og når højeste plasmakonzentration inden for 4,0 timer efter administration af enkeltdoser; den absolutte orale biotilgængelighed for tabletformuleringen er 95,1 %. Brexpiprazols *steady state*-koncentration opnås inden for 10 dage til 12 dage efter administration. Administration af en 4 mg brexpiprazol-tablet sammen med et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke signifikant $C_{\max}$ eller AUC for brexpiprazol. Efter administration af en enkelt dosis gennem én eller flere dage stiger eksponeringen for brexpiprazol ($C_{\max}$ og AUC) proportionalt med den administrerede dosis. På grundlag af *in vivo*-forsøg er brexpiprazol hverken et substrat for eller en hæmmer af efflukstransportere som f.eks. *Multi Drug Resistance* (MDR) 1 (P-gp) og BCRP.

Fordeling

Fordelingsvolumenet for brexpiprazol efter intravenøs administration er højt (1,56 l/kg $\pm$ 0,418 l/kg), hvilket indikerer ekstravaskulær fordeling. Brexpiprazol er i udstrakt grad proteinbundet i plasma (mere end 99 %) til serumalbumin og α 1-syre-glykoprotein, og proteinbindingen påvirkes ikke af

nedsat nyre- eller leverfunktion. Baseret på resultater af *in vitro*-forsøg påvirkes brexpiprazols proteinbinding ikke af warfarin, diazepam og digitoxin.

Biotransformation

Baseret på *in vitro*-studier af metabolismen ved hjælp af rekombinant human cytokrom P450 er det påvist, at metaboliseringen af brexpiprazol hovedsageligt medieres af CYP3A4 og CYP2D6, hvilket medfører dannelse af oxidative metabolitter. Baseret på *in vitro*-data viste brexpiprazol ringe eller ingen hæmning af andre CYP450-isozymer. *In vivo* medieres metaboliseringen af brexpiprazol hovedsageligt af CYP3A4 og CYP2D6, hvilket medfører dannelse af oxidative metabolitter, hvor kun én metabolit (DM-3411) er til stede i plasma med mere end 10 % af plasmaeksponeringen.

Ved *steady state* udgør DM-3411 23,1 % til 47,7 % af brexpiprazol-eksponeringen (AUC) i plasma. Det bemærkes, at prækliniske *in vivo*-forsøg har vist, at hjerneeksponeringen for DM-3411 ved klinisk relevante plasmaeksponeringer for brexpiprazol var under detektionsgrænsen. DM-3411 anses derfor ikke for at bidrage til brexpiprazols terapeutiske virkninger.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis af [¹⁴C]-mærket brexpiprazol blev ca. 24,6 % og 46 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i hhv. urinen og fæces. Mindre end 1 % uomdannet brexpiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 14 % af den orale dosis blev genfundet uomdannet i fæces. Den tilsyneladende orale clearance af brexpiprazol efter enkelt-dosis-administration én gang dagligt er 19,8 (± 11,4) ml/t/kg. Efter administration af brexpiprazol-doser én gang dagligt i flere dage er den terminale eliminationshalveringstid for brexpiprazol og dets største metabolit (DM-3411) på hhv. 91,4 timer og 85,7 timer.

Linearitet/non-linearitet

Brexpiprazols farmakokinetik er dosisproportional og tidsafhængig efter administration af en enkelt dosis på 0,2 mg til 8 mg gennem 1 dag og efter administration af en enkelt daglig dosis på 0,5 mg til 4 mg gennem flere dage.

Farmakokinetikken hos særlige populationer

Alder

Efter enkelt-dosis-administration af brexpiprazol (2 mg) udviste ældre forsøgspersoner (over 65 år) næsten samme systemiske eksponering for brexpiprazol (C_{max} og AUC) som voksne forsøgspersoner (18 år til 45 år; se pkt. 4.2 og 4.4).

Køn

En farmakokinetisk populationsanalyse identificerede køn som en statistisk signifikant kovariat. Eksponeringen (AUC) for brexpiprazol hos kvinder skønnedes at være 25 % højere end hos mænd (se pkt. 4.8).

Etnisk oprindelse

Selvom der ikke er gennemført nogen specifik farmakokinetisk undersøgelse, viste en farmakokinetisk populationsanalyse ingen tegn på klinisk signifikante forskelle relateret til etnisk oprindelse i brexpiprazols farmakokinetik.

CYP2D6-genotype

Farmakokinetisk populationsanalyse viser, at langsomme CYP2D6-omsættere har 47 % højere eksponering for brexpiprazol end patienter med hurtig metabolisme (se pkt. 4.2).

Rygning

Baseret på undersøgelser, der brugte humane leverenzymmer *in vitro*, er brexpiprazol ikke et substrat for CYP1A2. Rygning bør derfor ikke have nogen indvirkning på brexpiprazols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Hos forsøgspersoner (n = 10) med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) steg AUC efter en oral enkeltdosis brexpiprazol på 3 mg med 68 % i forhold til AUC hos matchende raske forsøgspersoner, mens C_{max} ikke ændredes. Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance $CL_{cr} < 60$ ml/min) reduceres den maksimale anbefalede dosis til 3 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner (n = 22) med forskellige grader af nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A, B og C) steg AUC efter oralt brexpiprazol (enkeltdosis på 2 mg), sammenholdt med matchende raske forsøgspersoner, med 24 % ved let nedsat leverfunktion og med 60 % ved moderat nedsat leverfunktion, mens der ingen ændring sås ved svært nedsat leverfunktion. Hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B og C) reduceres den maksimale anbefalede dosis til 3 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er blevet udført et PK forsøg med flere doser (0,5, 1, 2, 3 eller 4 mg/dag) hos 24 pædiatriske patienter i alderen 13 til 17 år. En PK populationsanalyse indikerede, at den systemiske eksponering (C_{max} og AUC) for brexpiprazol hos pædiatriske patienter (i alderen 13 til 17 år) var sammenlignelig med den systemiske eksponering hos voksne patienter i hele dosisintervallet fra 0,5 mg til 4 mg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De bivirkninger, der blev observeret i toksicitetsundersøgelser af gentagne doser hos rotter og aber, var hovedsageligt relateret til brexpiprazols kraftige farmakologiske aktivitet. Der kunne ikke udledes nogen sikkerhedsmargener baseret på $AUC_{0-24\text{ h}}$ ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) på 4 mg/dag hos hverken hun- og hanrotter eller hun- og hanaber.

Kardiovaskulær toksicitet

Efter oral administration medførte brexpiprazol et fald i blodtrykket og forlænget QT-interval i en sikkerhedsfarmakologisk undersøgelse hos bevidste hanhunde, i toksicitetsundersøgelser af gentagne doser hos han- og hunaber og i toksicitetsundersøgelser hos juvenile han- og hunhunde. Brexpiprazols indvirkning på blodtrykket (blodtryksfald) tilskrives den forventede blokering af α_1 -adrenoceptorer i de perifere blodkar.

Genotoksicitet, karcinotoksicitet

Brepiprazol viste ikke noget genotoksisk potentiale i hverken *in vitro*- eller *in vivo*-forsøg ved anvendelse af klinisk relevante eksponeringer. Brexpiprazol administreret oralt øgede ikke forekomsten af tumorer i et 2-årigt karcinogenicitetsforsøg hos han- og hunrotter og hos hanmus ved eksponeringer på op til 4,4 gange og 3,1 gange den maksimale anbefalede humane dosis. Hos hanmus blev der observeret en øget forekomst af brystkræft og pladecellekræft samt pars distalis-adenomer i hypofysen ved tilsvarende eller endog lavere klinisk relevante eksponeringer: Disse prolaktin-medierede endokrine tumorer blev også observeret hos gnavere ved andre antipsykotika, og deres kliniske relevans er ikke kendt.

Reproduktionstoksicitet

Efter oral administration påvirkede brexpiprazol ikke fertiliteten hos hanrotter, men forlængede diestrus og nedsatte fertiliteten hos hunrotter ved samme eller endog lavere eksponering end den, der blev opnået klinisk ved den anbefalede humane maksimumdosis. Signifikant øgede præimplantationstab blev observeret ved 4,1 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede humane maksimumdosis. I toksicitetsundersøgelser af den embryoføtale udvikling var brexpiprazol ikke teratogent hos oralt behandlede rotter op til den eksponering (baseret på data fra ikke-drægtige rotter), der blev opnået klinisk ved den anbefalede humane maksimumdosis. Hos kaniner sås der

misdannelse i ryghvirvlerne hos 3 fostre fra 2 kuld ved maternelt toksiske orale doser af brexpiprazol svarende til eksponering for ca. 16,5 gange den kliniske eksponering ved den maksimale anbefalede humane dosis.

Forsinket vækst, forsinket fysisk udvikling og nedsat levedygtighed hos afkommet blev observeret ved maternelt toksiske brexpiprazol-doser i en toksicitetsundersøgelse af den prænatale/postnatale udvikling ved oral administration hos rotter.

Efter oral administration hos drægtige rotter blev der påvist overførsel af brexpiprazol til fostre og i mælken ved koncentrationer, der generelt var sammenlignelige med niveauer, der er set i maternelt blod.

Miljørisikovurdering (ERA)

Brexpiprazol er meget persisterende og meget bioakkumulerende i, men ikke toksisk for, miljøet; mulig opformering af brexpiprazol i fødekæden på land kan udgøre et problem (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Lavt substitueret hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
Renset vand

Tabletovertræk

Hypromellose (E 464)
Talcum (E 553b)
Titaniumdioxid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, rød, sort)

RXULTI 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, rød)

RXULTI 1 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul)

RXULTI 2 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, sort)

RXULTI 3 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (rød, sort)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

RXULTI 0,25 mg og 0,5 mg filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger af aluminium/PVC.

RXULTI 1 mg filmovertrukne tabletter

10, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger af aluminium/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg og 4 mg filmovertrukne tabletter

28 eller 56 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger af aluminium/PVC.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/001 (28 filmovertrukne tabletter)

RXULTI 0,5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/002 (28 filmovertrukne tabletter)

RXULTI 1 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/003 (10 filmovertrukne tabletter)

EU/1/18/1294/004 (28 filmovertrukne tabletter)

EU/1/18/1294/008 (56 filmovertrukne tabletter)

RXULTI 2 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/005 (28 filmovertrukne tabletter)

EU/1/18/1294/009 (56 filmovertrukne tabletter)

RXULTI 3 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/006 (28 filmovertrukne tabletter)

EU/1/18/1294/010 (56 filmovertrukne tabletter)

RXULTI 4 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1294/007 (28 filmovertrukne tabletter)

EU/1/18/1294/011 (56 filmovertrukne tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 juli 2018

Dato for seneste fornyelse: 26 maj 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,25 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1294/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,5 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 0,5 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1294/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,5 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 1 mg filmovertukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 1 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

10 filmoverttrukne tabletter
28 filmoverttrukne tabletter
56 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RXULTI 1 mg filmovertukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RXULTI 2 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RXULTI 2 mg filmovertukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 3 mg filmovertukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 3 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

28 filmoverttrukne tabletter
56 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

RXULTI 3 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 4 mg filmovertrukne tabletter
brexpiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4 mg brexpiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

RXULTI 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 4 mg filmovertukne tabletter
brexpiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

RXULTI 0,25 mg filmoovertrukne tabletter

RXULTI 0,5 mg filmoovertrukne tabletter

RXULTI 1 mg filmoovertrukne tabletter

RXULTI 2 mg filmoovertrukne tabletter

RXULTI 3 mg filmoovertrukne tabletter

RXULTI 4 mg filmoovertrukne tabletter

brexpiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage RXULTI
3. Sådan skal du tage RXULTI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

RXULTI indeholder det aktive stof brexpiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika.

Det anvendes til behandling af voksne og unge patienter i alderen 13 år og derover med skizofreni, der er en sygdom, som gør, at man f.eks. hører, ser eller mærker ting, som ikke eksisterer, er mistroisk, taler og opfører sig usammenhængende og er følelsesmæssigt mat. Personer med denne lidelse kan også føle sig deprimerede, skyldige, angstede eller anspændte.

RXULTI kan hjælpe med at holde symptomerne under kontrol og forebygge tilbagefald, efterhånden som du fortsætter behandlingen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage RXULTI

Tag ikke RXULTI

- hvis du er allergisk over for brexpiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det altid til lægen med det samme, hvis du:

- oplever en kombination af feber, svedtendens, hurtig vejrtrækning, muskelstivhed og sløvhed eller søvnighed (kan være tegn på malignt neuroleptikasyndrom).

- tænker eller fornemmer, at du vil skade dig selv eller begå selvmord. Selvmordstanker og selvmordsadfærd er mere sandsynlige i starten af behandlingen
- eller din familie/omsorgsperson bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller øget optagethed af sex med seksuelle tanker eller følelser. Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.
- har svært ved at synke
- har eller har haft et lavt antal hvide blodlegemer i blodet og får feber eller andre tegn på infektion. Det kan f.eks. være tilfældet, hvis andre lægemidler tidligere har reduceret antallet af hvide blodlegemer i dit blod. Lægen vil regelmæssigt måle indholdet af hvide blodlegemer for at minimere risikoen for en række sygdomme (leukopeni, neutropeni og agranulocytose). Det er vigtigt, at du regelmæssigt får tjekket dit blod, da disse sygdomme kan være dødelige. Lægen vil stoppe behandlingen øjeblikkeligt, hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager RXULTI eller i løbet af behandlingen, hvis du:

- får eller tidligere har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde, især hvis du ved, at du har andre risikofaktorer for slagtilfælde
- har demens (hukommelsestab og tab af andre mentale evner), især hvis du er ældre
- har uregelmæssig hjerterytme, eller hvis nogen i din familie tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (herunder såkaldt QT-forlængelse, der kan ses på et hjertediagram (ekg)). Fortæl det til din læge, hvis du tager andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet
- har elektrolytforstyrrelser (problemer med mængden af salt i blodet)
- har for lavt eller for højt blodtryk
- tidligere har haft blodpropper, eller hvis nogen i din familie tidligere har haft blodpropper, da lægemidler mod skizofreni er blevet forbundet med dannelse af blodpropper
- har været svimmel, når du rejste dig op, som følge af et fald i blodtrykket, hvilket kan medføre besvimelse
- tidligere har haft problemer med dine bevægelser (såkaldte ekstrapyramidale symptomer). Dette kan omfatte rykvisse bevægelser, spasmer, rastløshed eller langsomme bevægelser
- nogensinde har oplevet eller begynder at opleve rastløshed og manglende evne til at sidde stille. Disse symptomer kan optræde tidligt i behandlingen. Fortæl det til lægen, hvis du oplever dette
- har diabetes eller risikofaktorer for diabetes (f.eks. overvægt eller hvis nogen i din familie har diabetes). Lægen vil tjekke dit blodsukker regelmæssigt, da dette lægemiddel kan få det til at stige. Tegn på højt blodsukker er kraftig tørst, øget vandladning, øget appetit og en følelse af svaghed
- tidligere har haft krampeanfald eller epilepsi
- nogensinde har inhaleret føde, mavesyre eller spyt ned i lungerne, så det har medført såkaldt aspirationspneumoni
- har et øget niveau af hormonet prolaktin, eller hvis du har en tumor i hypofysen.

Vægtøgning

Dette lægemiddel kan medføre en betydelig vægtøgning, som kan påvirke dit helbred. Lægen vil derfor tjekke din vægt og fedtstofferne i dit blod regelmæssigt.

Kropstemperatur

Under behandlingen med RXULTI skal du undgå at blive overophedet eller dehydreret. Undgå fysisk overanstrengelse, og drik masser af vand.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 13 år. Sikkerheden og virkningen hos disse patienter er ikke undersøgt.

Brug af andre lægemidler sammen med RXULTI

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

RXULTI kan forstærke virkningen af medicin, der sænker blodtrykket. Husk at fortælle det til lægen, hvis du tager blodtrykssænkende medicin.

Hvis du får RXULTI sammen med visse andre lægemidler, kan det være, at lægen skal ændre din dosis af RXULTI eller af de andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du får følgende lægemidler:

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (f.eks. kinidin)
- antidepressiva eller naturmedicin mod depression og angst (f.eks. fluoxetin, paroxetin eller perikon)
- svampemidler (f.eks. itraconazol)
- ketoconazol (til behandling af Cushings syndrom, når kroppen danner for meget cortisol)
- visse lægemidler mod HIV (f.eks. ritonavir)
- krampestillende midler til behandling af epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenobarbital)
- antibiotika til behandling af bakterielle infektioner (f.eks. clarithromycin)
- visse antibiotika mod tuberkulose (f.eks. rifampicin)
- lægemidler som moxifloxacin (et antibiotikum), der kan forlænge QT-intervallet (et vigtigt mål for din hjertefunktion, som ses på et hjertediagram (ekg))
- lægemidler, der medfører ændringer i saltkoncentrationen i din krop (elektrolytforstyrrelser), f.eks. vanddrivende tabletter som furosemid, bendroflumethiazid
- lægemidler, der medfører en stigning af enzymet kreatinfosfokinase, f.eks. statiner (herunder simvastatin) til reduktion af kolesterolniveauet i blodet
- lægemidler, der påvirker centralnervesystemet, f.eks. kodein (et hostestillende middel) eller morfin (anvendes mod kraftige smerter).

Brug af RXULTI sammen med mad og alkohol

RXULTI kan tages sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Du bør undgå at indtage alkohol, da det kan påvirke effekten af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at tage RXULTI under graviditet. Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention under behandlingen med RXULTI. Babyer af mødre, der tager dette lægemiddel gennem de sidste tre måneder af graviditeten, kan have følgende symptomer: rystelser, muskelstivhed og/eller muskelsvækkelse, søvnighed, rastløshed, vejrtrækningsproblemer og spisebesvær. Hvis dit barn får nogen af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

Tal med lægen om, hvordan du bedst kan ernære dit barn, mens du tager RXULTI. Lægen vil vurdere fordelene ved behandling for dig i forhold til fordelene ved amning for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er risiko for, at lægemidlet kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du skal sikre dig, at du ikke føler dig svimmel eller søvnig, før du fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Lad være med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før du er sikker på, at lægemidlet ikke påvirker dig på en negativ måde.

RXULTI indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage RXULTI

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du vil normalt få lægemidlet i stigende doser som følger:

For voksne:

- i de første 4 dage skal du tage én filmovertrukket 1 mg-tablet pr. dag
- dag 5 til dag 7 skal du tage to filmovertrukne 1 mg-tabletter pr. dag
- fra dag 8 og derefter skal du tage én filmovertrukket tablet pr. dag af den styrke, som lægen har ordineret.

Pædiatriske patienter:

- i de første 4 dage skal du tage én filmovertrukket 0,5 mg-tablet pr. dag
- dag 5 til dag 7 skal du tage én filmovertrukket 1 mg-tablet pr. dag
- fra dag 8 og derefter skal du tage én filmovertrukket tablet pr. dag af den styrke, som lægen har ordineret.

Lægen kan imidlertid ordinere en lavere eller højere dosis op til i alt 4 mg én gang dagligt.

Du kan tage lægemidlet i forbindelse med et måltid eller uden mad.

Hvis du tager et andet lægemiddel mod skizofreni, før du starter på RXULTI, vil lægen beslutte, om du skal stoppe med at tage det andet lægemiddel gradvist eller øjeblikkeligt, og i hvilket omfang RXULTI-dosen skal justeres. Lægen vil også oplyse dig om, hvordan du skal gøre, hvis du skifter fra RXULTI til et andet lægemiddel.

Patienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan det være, at lægen justerer din dosis af dette lægemiddel.

Patienter med leverproblemer

Hvis du har leverproblemer, kan det være, at lægen justerer din dosis af dette lægemiddel.

Hvis du har taget for meget RXULTI

Hvis du har taget flere RXULTI-tabletter end den ordinerede dosis, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen eller det lokale hospital. Husk at tage lægemiddelpakningen med, så det fremgår tydeligt, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage RXULTI

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over og fortsætte som normalt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt lægen, hvis du har glemt at tage to eller flere doser.

Hvis du holder op med at tage RXULTI

Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, forsvinder virkningerne af lægemidlet. Selv hvis du får det bedre, må du ikke holde op med at tage din daglige dosis RXULTI eller ændre dosen, medmindre du får besked på det af lægen, da dine symptomer ellers kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Under behandlingen kan du opleve disse alvorlige bivirkninger, som kræver øjeblikkelig lægebehandling.

Fortæl det altid til lægen **med det samme**, hvis du får:

- tanker eller ønsker om at skade dig selv eller at begå selvmord eller selvmordsforsøg (*ikke-*

- almindelig bivirkning* – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter).
- en kombination af feber, øget svedtendens, muskelstivhed og sløvhed eller søvnighed. Dette kan være tegn på såkaldt malignt neuroleptikasyndrom (det vides ikke, hvor mange patienter der oplever dette).
- uregelmæssigheder i hjerterytmen, som kan skyldes unormale nerveimpulser i hjertet, unormale måleværdier ved hjertediagram, QT-forlængelse – det vides ikke, hvor mange patienter der oplever dette.
- symptomer relateret til blodpropper i venerne, især i benene (symptomerne omfatter hævelse, smerte og rødme i benet), som kan bevæge sig gennem blodkarrene til lungerne og medføre brystsmerte og åndedrætsbesvær (*ikke-almindelig bivirkning* – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter).

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lægen kan konstatere øget mængde prolaktin i dine blodprøver.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- udslæt
- vægtøgning
- akatisi (en ubehagelig følelse af indre rastløshed og en ubændig trang til at bevæge dig konstant)
- svimmelhed
- rystelser
- søvnighed
- diarré
- kvalme
- smerter i den øvre del af maven
- rygsmerter
- smerter i arme og/eller ben
- lægen kan konstatere øget mængde kreatinfosfokinase (et enzym, der er vigtigt for muskelfunktionen) i dine blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- allergisk reaktion (f.eks. hævelse i mund, tunge, ansigt og svælg, kløe, nældefeber)
- parkinsonisme – tilstand med mange forskellige symptomer, der omfatter nedsatte eller langsomme bevægelser, langsom tankegang, spjæt ved bøjning af ben eller arme (tandhjulsrigiditet), slæbende skridt, rystelser, ingen eller meget få ansigtsudtryk, muskelstivhed, savlen
- svimmelhed, når du rejser dig op, som følge af et fald i blodtrykket, hvilket kan medføre besvimelse
- hoste
- huller i tænderne (karies)
- luft i maven
- muskelsmerter
- forhøjet blodtryk
- lægen kan konstatere øget mængde triglycerider i dine blodprøver
- lægen kan konstatere forhøjede leverenzymmer i dine blodprøver.

Andre bivirkninger (det vides ikke, hvor mange patienter der oplever dette)

- krampeanfald
- muskelsvækkelse, ømhed eller smerter, især hvis du samtidig føler dig utilpas, har høj feber eller har mørk urin. Dette kan skyldes en unormal nedbrydning af musklerne, som kan være livstruende og medføre nyreproblemer (en tilstand, der kaldes rabdomyolyse)
- abstinenssymptomer hos nyfødte babyer, hvis moderen har taget dette lægemiddel under graviditeten,
- manglende evne til at modstå trangen eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:

- stærk trang til overdreven gambling (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser,
- ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift,
- ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster,
- overspisning (spise store mængder mad i en kort periode) eller tvangsspisning (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten).

Fortæl din læge, hvis du oplever et sådant adfærdsmønster; han/hun vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

RXULTI filmovertrukne tabletter indeholder:

- Aktivt stof: brexpiprazol
Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,25 mg brexpiprazol.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg brexpiprazol.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg brexpiprazol.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg brexpiprazol.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg brexpiprazol.
Hver filmovertrukket tablet indeholder 4 mg brexpiprazol.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Lactosemonohydrat (se pkt. 2 "RXULTI indeholder lactose"), majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, lavt substitueret hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, rensset vand

Tabletovertræk:

Hypromellose (E 464), talcum (E 553b), titaniumdioxid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, rød, sort)

RXULTI 0,5 mg fillovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, rød)

RXULTI 1 mg fillovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul)

RXULTI 2 mg fillovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (gul, sort)

RXULTI 3 mg fillovertrukne tabletter

Jernoxid (E 172) (rød, sort)

Udseende og pakningsstørrelser

RXULTI 0,25 mg fillovertrukne tabletter

Lysebrun, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 0.25 på den ene side.

RXULTI 0,5 mg fillovertrukne tabletter

Lyseorange, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 0.5 på den ene side.

RXULTI 1 mg fillovertrukne tabletter

Lysegul, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 1 på den ene side.

RXULTI 2 mg fillovertrukne tabletter

Lysegrøn, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 2 på den ene side.

RXULTI 3 mg fillovertrukne tabletter

Lyselilla, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 3 på den ene side.

RXULTI 4 mg fillovertrukne tabletter

Hvid, rund, 6 mm i diameter, let konveks og facetslebet, præget med BRX og 4 på den ene side.

RXULTI fillovertrukne tabletter fås i blisterpakninger af aluminium/PVC med 10, 28 eller 56 fillovertrukne tabletter.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Holland

Fremstiller

Elaiapharm

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

06560 Valbonne

Frankrig

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danmark

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 1030

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4600 720

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

PortugalLundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.

Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Swixx Biopharma S.R.L

Tel: +40 37 1530 850

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.