

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés
RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés
RXULTI 1 mg comprimés pelliculés
RXULTI 2 mg comprimés pelliculés
RXULTI 3 mg comprimés pelliculés
RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 0,25 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 45,8 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 45,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 45 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 44,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 43,1 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de brexpiprazole.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient environ 42,2 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

Brun pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 0.25 gravées sur un côté.

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

Orange pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 0.5 gravées sur un côté.

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

Jaune pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 1 gravées sur un côté.

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

Vert pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 2 gravées sur un côté.

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

Violet pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 3 gravées sur un côté.

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

Blanc, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 4 gravées sur un côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

RXULTI est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes et chez les adolescents âgés de 13 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population adulte

La dose initiale de brexpiprazole recommandée est de 1 mg une fois par jour les jours 1 à 4.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité du patient, la dose de brexpiprazole peut être portée à 2 mg une fois par jour du jour 5 au jour 7, puis à 4 mg le jour 8.

La dose cible recommandée est de 2 mg à 4 mg une fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 4 mg.

Population pédiatrique

La dose initiale de brexpiprazole recommandée est de 0,5 mg une fois par jour pendant les 4 premiers jours de traitement.

La dose de brexpiprazole devrait être portée à 1 mg une fois par jour du jour 5 au jour 7, puis à 2 mg le jour 8. La dose peut être augmentée à intervalle hebdomadaire par paliers de 1 mg en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité.

La dose cible recommandée est de 2 mg à 4 mg une fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 4 mg.

Passage d'autres antipsychotiques à brexpiprazole

Lors du passage d'un autre antipsychotique au brexpiprazole, une titration croisée graduelle doit être mise en place, avec l'arrêt progressif du traitement antérieur de façon concomitante au démarrage du traitement avec le brexpiprazole.

Passage du brexpiprazole à d'autres antipsychotiques

Lors du passage du brexpiprazole à d'autres antipsychotiques, aucune titration croisée progressive n'est nécessaire. Le nouvel antipsychotique doit être démarré à sa dose la plus faible concomitamment à l'arrêt du brexpiprazole. Il est à considérer que la concentration plasmatique de brexpiprazole diminuera progressivement et disparaîtra complètement en 1 à 2 semaines.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du brexpiprazole dans le traitement de la schizophrénie chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été établies (voir les rubriques 4.4 et 5.2). Il n'est pas possible de donner des conseils sur une dose minimale efficace et sûre dans cette population.

Insuffisance rénale

La dose maximale recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère est réduite à 3 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La dose maximale recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score Child-Pugh ≥ 7) est réduite à 3 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Métaboliseurs lents du CYP2D6

Une modification posologique à la moitié des doses recommandées est requise pour les patients connus comme métaboliseurs lents du CYP2D6. Des modifications posologiques supplémentaires à un quart de la dose recommandée sont nécessaires chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 qui prennent des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Ajustements posologiques dus aux interactions

Des ajustements posologiques sont nécessaires chez les patients prenant des inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs puissants du CYP2D6. Si l'inhibiteur/inducteur du CYP3A4 ou l'inhibiteur du CYP2D6 est supprimé, il peut être nécessaire de revenir à la dose de brexpiprazole utilisée avant l'instauration du traitement concomitant (voir rubrique 4.5). En cas de réactions indésirables malgré les ajustements posologiques de RXULTI, la nécessité de l'utilisation concomitante de RXULTI et d'un inhibiteur du CYP2D6 ou du CYP3A4 doit être réévaluée.

Tableau 1 : Ajustements posologiques du RXULTI chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 et pour une utilisation concomitante avec des inhibiteurs de CYP.

Facteurs	Dose ajustée
Métaboliseurs lents du CYP2D6	
Métaboliseurs lents du CYP2D6 connus	Administrar la moitié de la dose recommandée
Métaboliseurs lents du CYP2D6 connus prenant des inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A4	Administrar le quart de la dose recommandée
Patients prenant des inhibiteurs du CYP2D6 et/ou des inhibiteurs du CYP3A4	
Inhibiteurs puissants du CYP2D6	Administrar la moitié de la dose recommandée
Inhibiteurs puissants du CYP3A4	Administrar la moitié de la dose recommandée
Inhibiteurs puissants/modérés du CYP2D6 avec des inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A4	Administrar le quart de la dose recommandée

Patients prenant des inducteurs puissants du CYP3A4

Si le brexpiprazole est associé à des inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine), chez un patient stabilisé sous brexpiprazole, il est nécessaire d'augmenter progressivement la dose quotidienne

de brexpiprazole sur 1 à 2 semaines jusqu'à doubler la dose recommandée. Par la suite, et en fonction de la réponse clinique, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie ultérieurement en augmentant la dose jusqu'à un maximum de trois fois la dose quotidienne recommandée. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 12 mg lorsque le brexpiprazole est utilisé en association avec de puissants inducteurs du CYP3A4. Une administration fractionnée de brexpiprazole deux fois par jour est préférable, car une unique administration entraîne une fluctuation pic-nadir élevée (voir rubrique 4.5).

Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet de manière dépendante du temps et peuvent nécessiter 2 semaines ou plus pour atteindre leur effet maximal après l'introduction. Inversement, à l'arrêt du traitement, l'induction du CYP3A4 peut nécessiter deux semaines ou plus avant de décliner.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du brexpiprazole chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 13 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être administrés avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut nécessiter plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute cette période.

Idées et comportement suicidaires

La survenue d'un comportement suicidaire est inhérente aux maladies psychotiques et aux troubles de l'humeur et, dans certains cas, a été rapportée précocement après l'instauration ou le remplacement du traitement antipsychotique, y compris le traitement par le brexpiprazole (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique.

Troubles cardiovasculaires

Le brexpiprazole n'a pas été évalué chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique ou de maladie cardiovasculaire cliniquement significative, ces patients ayant été exclus des essais cliniques.

Le brexpiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire connue (antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque ischémique, d'insuffisance cardiaque, ou de troubles de la conduction), une maladie cérébrovasculaire, toute pathologie pouvant favoriser une hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement avec des médicaments antihypertenseurs) ou une hypertension artérielle (accélérée ou maligne).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT peut survenir chez les patients traités par antipsychotiques. Dans les essais cliniques, seuls quelques allongements non graves de l'intervalle QT ont été rapportés avec le brexpiprazole. Des précautions doivent être prises lorsque le brexpiprazole est prescrit à des patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, un déséquilibre électrolytique ou en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur

de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par brexpiprazole, et des mesures préventives doivent être mises en œuvre.

Hypotension orthostatique et syncope

Les effets indésirables liés à l'hypotension orthostatique peuvent inclure des sensations vertigineuses, des étourdissements et une tachycardie. Généralement, ces risques sont élevés en début du traitement avec des antipsychotiques et au cours de l'escalade de doses. Les patients présentant un risque accru pour ces effets indésirables (par exemple les personnes âgées) ou présentant un risque accru de développer des complications en cas d'hypotension sont ceux qui présentent une déshydratation, une hypovolémie, sous traitement antihypertenseur, avec des antécédents de maladie cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie, ou anomalies de la conduction), avec des antécédents de maladie cérébrovasculaire, ainsi que les patients naïfs aux antipsychotiques. Chez ces patients, une dose initiale plus faible et une titration plus lente doivent être envisagées, et les signes vitaux orthostatiques doivent être surveillés (voir rubrique 4.2).

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN est un syndrome potentiellement mortel associé aux traitements antipsychotiques, y compris avec le brexpiprazole (voir rubrique 4.8). Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et l'insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes cliniques de SMN, le brexpiprazole doit être arrêté immédiatement.

Symptômes extrapyramidaux (SE).

Les symptômes extrapyramidaux (y compris la dystonie aiguë) sont des effets de classe connus pour les antipsychotiques. Le brexpiprazole doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints, ou avec des antécédents connus de SE.

Dyskinésie tardive

Un syndrome consistant en des mouvements dyskinétiques involontaires potentiellement irréversibles peut se développer chez les patients traités par antipsychotiques. Bien que la prévalence de ce syndrome semble plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes âgées, il est impossible de se fier à la prévalence estimée pour prévoir, au début du traitement antipsychotique, quels patients sont susceptibles de développer ce syndrome. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par brexpiprazole, la réduction de la dose, voire l'arrêt du traitement, doit être envisagée. Ces symptômes peuvent provisoirement s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Effets indésirables cérébrovasculaires

Dans des essais contrôlés *versus* placebo réalisés chez des patients âgés atteints de démence, une incidence plus élevée d'effets indésirables cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), y compris des décès, a été observée chez les patients traités par certains antipsychotiques comparée aux patients traités par placebo.

Patients âgés atteints de psychose liée à la démence

Le brexpiprazole n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints de démence et il n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés atteints de démence en raison du risque accru de mortalité globale.

Hyperglycémie et diabète

Des cas d'hyperglycémie, parfois graves et associés à une acidocétose ou un coma hyperosmolaire, avec une issue fatale dans certains cas, ont été rapportés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques. L'obésité et les antécédents familiaux de diabète sont des facteurs de risque pouvant favoriser les complications.

Les patients traités avec des antipsychotiques, y compris le brexpiprazole, doivent être surveillés afin

de déceler les signes et les symptômes d'hyperglycémie (tels que la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse). La glycémie à jeun doit être évaluée avant ou peu après le début du traitement antipsychotique. Pendant le traitement à long terme, les taux de glucose plasmatiques doivent être surveillés régulièrement pour rechercher une dégradation du contrôle de la glycémie.

Prise de poids et dyslipidémie

Les antipsychotiques, dont le brexpiprazole, ont été associés à des changements métaboliques, y compris prise de poids et dyslipidémie. Une augmentation de la fréquence de la prise de poids a été observée avec l'allongement de la durée du traitement par le brexpiprazole (voir rubrique 4.8). Le profil lipidique doit être évalué en début du traitement. Une surveillance clinique du poids et du profil lipidique est recommandé à l'initiation et pendant le traitement.

Convulsions

Comme avec les autres antipsychotiques, le brexpiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou qui présentent d'autres pathologies susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène. Des convulsions ont été rapportées durant l'utilisation de brexpiprazole (voir rubrique 4.8).

Régulation de la température corporelle

Une altération de la capacité corporelle à diminuer la température corporelle centrale a été rapportée avec les médicaments antipsychotiques. La prudence est recommandée en cas de prescription de brexpiprazole à des patients susceptibles d'être exposés à certaines situations pouvant contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale, par exemple exercice physique intense, exposition à une température extrême, traitement concomitant par des médicaments ayant une activité anticholinergique ou tendance à la déshydratation.

Dysphagie

Des troubles de la motilité œsophagienne ont été associés à l'utilisation des médicaments antipsychotiques. Le brexpiprazole doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de pneumonie de déglutition.

Troubles du contrôle des impulsions

Des troubles du contrôle des impulsions, notamment le jeu pathologique, ont été rapportés chez des patients traités par le brexpiprazole. Les patients peuvent ressentir des impulsions accrues, en particulier pour les jeux d'argent, et l'impossibilité de contrôler ces impulsions durant leur traitement par brexpiprazole. Les autres impulsions qui ont été signalées incluent des comportements sexuels compulsifs, des achats compulsifs, des accès hyperphagiques, et d'autres comportements impulsifs et compulsifs. Les patients ayant des antécédents de troubles du contrôle des impulsions peuvent présenter un risque accru et doivent être surveillés attentivement. Étant donné que les patients peuvent ne pas reconnaître ces comportements comme anormaux, il est important que les prescripteurs interrogent les patients ou leurs soignants, en particulier sur le développement de nouveaux troubles du contrôle des impulsions ou d'autres comportements compulsifs, ou leur aggravation, alors qu'ils sont traités par brexpiprazole. Il convient de noter que les symptômes du trouble du contrôle des impulsions peuvent être associés à la pathologie sous-jacente. Cependant, dans certains cas, il a été rapporté que ces impulsions ont cessé lorsque la dose a été réduite ou que le médicament a été arrêté. Les comportements compulsifs peuvent nuire aux patients et à d'autres personnes s'ils ne sont pas reconnus. Il convient d'envisager de réduire la dose ou d'arrêter le médicament si un patient développe de tels comportements alors qu'il prend du brexpiprazole (voir rubrique 4.8).

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose

Des cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose (y compris des cas mortels) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les facteurs de risque possibles de leucopénie/neutropénie comprennent une faible numération des globules blancs (NGB) préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie induite par un médicament. Au cours des premiers mois de traitement, il est nécessaire de contrôler fréquemment la numération formule sanguine (NFS) des patients ayant une faible NGB préexistante ou des antécédents de leucopénie/neutropénie induite par un médicament et le brexpiprazole doit être arrêté au premier signe de diminution de la NGB, en l'absence d'autres facteurs

étiologiques. Les patients ayant une neutropénie doivent être attentivement surveillés afin de dépister une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection et traités rapidement si de tels symptômes ou signes apparaissent. Les patients ayant une neutropénie sévère (numération absolue de neutrophiles $< 1\,000/\text{mm}^3$) doivent arrêter le brexpiprazole et leur NGB doit être suivie jusqu'à rétablissement.

Prolactine

Le brexpiprazole peut élever le taux de prolactine. Les élévations associées au traitement par brexpiprazole sont généralement légères et peuvent diminuer au cours de l'administration, cependant, dans de rares cas, l'effet peut persister durant le traitement (voir section 4.8).

Lactose

Les comprimés pelliculés de RXULTI contiennent du lactose. Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le brexpiprazole est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2D6.

Effets potentiels d'autres médicaments sur le brexpiprazole

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 7 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, avec une dose orale unique de 2 mg de brexpiprazole a augmenté l'ASC du brexpiprazole de 97 % et n'a pas modifié la C_{max} . Selon les résultats d'études d'interaction, un ajustement posologique du brexpiprazole à la moitié de la dose est recommandé en cas d'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, ritonavir et clarithromycine).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de rifampicine (600 mg deux fois par jour pendant 12 jours), un puissant inducteur du CYP3A4, avec une dose orale unique de 4 mg de brexpiprazole a entraîné une diminution d'environ 31 % et 73 % de la C_{max} et de l'ASC du brexpiprazole, respectivement. Si le brexpiprazole est utilisé en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine et le millepertuis), la dose quotidienne totale de brexpiprazole doit être augmentée à environ trois fois la dose quotidienne recommandée. En cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4, l'administration du brexpiprazole une fois par jour entraîne une fluctuation pic-nadir élevée (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP2D6

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 2 mg de brexpiprazole avec de la quinidine (324 mg/jour pendant 7 jours), un puissant inhibiteur du CYP2D6, a augmenté l'ASC du brexpiprazole de 94 % et n'a pas modifié la C_{max} . Selon les résultats d'études d'interaction, un ajustement posologique du brexpiprazole à la moitié de la dose est recommandé en cas d'administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP2D6 (quinidine, paroxétine, et fluoxétine).

D'après les estimations de l'analyse pharmacocinétique de population, les métaboliseurs rapides du CYP2D6 recevant à la fois des inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6, ou les métaboliseurs lents du CYP2D6 recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4, devraient présenter une augmentation d'environ 4 fois à 5 fois supérieure à la valeur normale de la concentration de brexpiprazole et un ajustement posologique à un quart de la dose est recommandé pour ces patients (voir rubrique 4.2).

Effet possible du brexpiprazole sur d'autres médicaments

Sur la base des résultats d'études *in vitro*, il est peu probable que le brexpiprazole provoque des interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec des médicaments métabolisés par les

enzymes du cytochrome P450. Le brexpiprazole n'affecte pas l'absorption de médicaments qui sont des substrats des transporteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P (P-gp).

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de brexpiprazole avec des médicaments connus pour entraîner un allongement du QT (par exemple la moxifloxacin) ou un déséquilibre électrolytique (par exemple des diurétiques tels que le furosémide et le bendrofluméthiazide).

Si le brexpiprazole est administré de façon concomitante avec des médicaments connus pour augmenter la créatine phosphokinase (CPK) – par exemple des statines telle que la simvastatine –, l'effet additif possible avec l'augmentation de la CPK induite par le brexpiprazole doit être pris en considération.

Interactions pharmacodynamiques

Aucune information sur les interactions pharmacodynamiques du brexpiprazole n'est disponible à l'heure actuelle. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est prescrit concomitamment avec d'autres médicaments. Compte tenu des principaux effets du brexpiprazole sur le système nerveux central, la prudence est recommandée lors de l'association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale ayant des effets indésirables qui se surajoutent à ceux du brexpiprazole, tels que les opiacés comme la codéine ou la morphine (voir rubrique 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou les données sont limitées sur l'utilisation de brexpiprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le brexpiprazole n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris le brexpiprazole) pendant le troisième trimestre de la grossesse sont exposés à un risque d'effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont l'intensité et la durée après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. En conséquence, les nouveau-nés doivent faire l'objet d'un suivi attentif.

Allaitement

On ne sait pas si le brexpiprazole ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion du brexpiprazole/ de ses métabolites dans le lait des rates (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par brexpiprazole doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

L'effet du brexpiprazole sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez la femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le brexpiprazole a une influence mineure à modérée sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de ses effets potentiels sur le système nerveux, comme la sédation et les sensations vertigineuses qui sont des effets indésirables fréquents (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés chez les adultes ont été l'akathisie (5,6 %) et la prise de poids (3,9 %), et chez les adolescents, les nausées (6,4 %), la somnolence (4,5 %) et l'akathisie (3,6 %).

Liste tabulée des effets indésirables

L'incidence des EI associés au traitement par brexpiprazole est indiquée dans le tableau ci-dessous. Le tableau est basé sur les EI rapportés dans les essais cliniques de phase 2 et 3 contrôlés *versus* placebo à court terme, menés chez les adultes, aux doses thérapeutiques recommandées (2 mg à 4 mg) et dans les essais cliniques de phase 3, contrôlés *versus* placebo à court terme, menés dans la population pédiatrique, aux doses thérapeutiques recommandées (1 mg à 4 mg).

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe (CSO) et par fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rares ($< 1/10\,000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Rash	Angioedème Urticaire Gonflement du visage	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Poids augmenté		
Affections psychiatriques			Tentative de suicide Idées suicidaires	Pathologie du jeu Comportement impulsif Accès hyperphagique Achats compulsifs Comportement sexuel compulsif
Affections du système nerveux		Akathisie Sensation vertigineuse Tremblement Somnolence ¹	Parkinsonisme	Convulsions Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)
Affections cardiaques				Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

CSO	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires			Thromboembolie veineuse (comprenant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) Hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Toux	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausée Douleur abdominale haute	Caries dentaires Flatulence	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie Extrémités douloureuses	Myalgie	Rhabdomyolyse
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament du nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Investigations	Prolactine sanguine augmentée ²	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Pression artérielle augmentée Triglycérides sanguins augmentés Enzymes hépatiques augmentées	

¹ Inclut également la sédation et l'hypersomnie.

² La catégorisation de la prolactine sanguine augmentée repose sur des critères de potentielle importance clinique de > 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Description des événements indésirables sélectionnés

Adultes

Symptômes extrapyramidaux (SE).

L'akathisie était l'effet indésirable relatif aux SE le plus fréquemment signalé dans le groupe traité par brexpiprazole à 2 mg/jour à 4 mg/jour (5,6 %) comparé à 4,5 % dans le groupe placebo, suivi du tremblement (2,7 %) comparé à 1,2 % dans le groupe placebo.

Les incidences d'autres EI relatifs aux SE signalés dans des essais contrôlés à court terme sont la

dyskinésie (0,4 %), le trouble extrapyramidal (1,8 %) et le parkinsonisme (0,4 %). Voir rubrique 4.4.

Akathisie

À partir d'essais à doses fixes, il semble y avoir une relation dose-réponse pour l'akathisie chez les patients traités par le brexpiprazole, avec une fréquence croissante avec les doses plus élevées. L'incidence de l'akathisie dans les groupes brexpiprazole à 1 mg/jour, 2 mg/jour et 4 mg/jour était respectivement de 3,0 %, 4,6 % et 6,5 %, comparée à 5,2 % chez les patients du groupe placebo.

L'incidence de l'akathisie dans les essais contrôlés à court terme (5,4 %) était similaire à celle rencontrée dans les essais en ouvert à long terme (5,7 %).

Comportement suicidaire

Lors d'essais contrôlés à court terme, des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) liés à un comportement suicidaire ont été rapportés pour 8 patients (0,5 %, 2 événements graves, 1 ayant conduit à l'arrêt du traitement) dans le groupe traité par brexpiprazole et 3 patients (0,4 %, aucun grave) dans le groupe placebo. Lors d'essais en ouvert à long terme, des EIAT liés à un comportement suicidaire ont été signalés chez 23 patients (1,6 %). Globalement, dans le programme de développement clinique du brexpiprazole pour la schizophrénie, un décès par suicide s'est produit, mais n'a pas été considéré comme lié au médicament par l'investigateur. Des cas spontanés de suicide et de tentative de suicide ont été signalés après commercialisation. Voir rubrique 4.4.

Allongement de l'intervalle QT

Dans les essais contrôlés à court terme sur le brexpiprazole, 3 EIAT liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été signalés dans le groupe recevant 2 mg à 4 mg (0,3 %), comparés à 3 EIAT (0,5 %) chez les patients recevant le placebo. L'incidence des EIAT dans les essais à long terme était semblable à celle rencontrée dans les essais à court terme.

Les effets du brexpiprazole à dose thérapeutique (4 mg) et supra-thérapeutique (12 mg) sur l'intervalle QT ont été évalués chez des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif dans un essai randomisé, mené en double aveugle contre placebo et contrôle positif (moxifloxacine), en bras parallèle. Les analyses de sous-groupes de cet essai ont suggéré que l'allongement de l'intervalle QT_c était plus important chez les femmes que chez les hommes (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1).

Gain pondéral

Lors des essais contrôlés à court terme, le pourcentage de patients avec gain pondéral cliniquement significatif (augmentation ≥ 7 % par rapport au poids corporel de référence) a été de 9,1 % dans le groupe sous 2 mg/jour à 4 mg/jour de brexpiprazole, comparée à 3,8 % dans le groupe sous placebo. Lors des essais en ouvert à long terme, le pourcentage de patients avec un gain pondéral cliniquement significatif (augmentation de ≥ 7 %) était de 20,7 % et 0,4 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un gain pondéral. Chez les patients dont le gain de poids était ≥ 7 % par rapport aux valeurs initiales, le poids a augmenté avec le temps, avec un gain de poids moyen allant jusqu'à 10,2 kg à la semaine 52. La variation moyenne du poids corporel global du groupe traité par le brexpiprazole dans l'essai en ouvert à long terme était de 2,1 kg à la semaine 52. Voir rubrique 4.4.

Prolactine

Lors des essais contrôlés à court terme, l'incidence de l'augmentation de la prolactinémie était de 0,9 % dans le groupe brexpiprazole à 2 mg à 4 mg par rapport à 0,5 % dans le groupe placebo. Des fréquences plus élevées de prolactine augmentée (1,5 % *versus* 0,60 %) ont été observées chez les femmes comparées aux hommes dans les essais à court terme. De plus, la fréquence des élévations de prolactine de $> 1 \times \text{LSN}$ dans le groupe recevant 2 mg à 4 mg de brexpiprazole était de 13,7 % chez les femmes *versus* 6,4 % dans le groupe placebo et de 11,1 % chez les hommes *versus* 10,3 % dans le groupe placebo. Voir rubrique 4.4.

Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes potentiellement mortels, appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été rapporté, en association avec le brexpiprazole (voir rubrique 4.4).

Nausée

Pour les nausées, l'incidence dans le groupe recevant 2 mg à 4 mg de brexpiprazole était de 2,3 % dans l'ensemble des essais contrôlés à court terme, comparée à 2,0 % dans le groupe placebo. Pour les vomissements, ces incidences étaient de 1,0 % dans le groupe traité par le brexpiprazole comparée à 1,2 % dans le groupe placebo.

En termes de différences entre les sexes, des fréquences plus élevées de nausées (4,8 % *versus* 2,8 %) et de vomissements (4,6 % *versus* 1,4 %) ont été observées chez les femmes par rapport aux hommes, parmi les patients traités par le brexpiprazole dans des essais à court terme. Concernant les patients recevant le placebo, la fréquence des nausées était de 2,8 % pour les hommes contre 3,2 % pour les femmes, tandis que la fréquence des vomissements était de 3,0 % pour les hommes contre 2,6 % pour les femmes (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Adolescents âgés de 13 ans et plus souffrant de schizophrénie

Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les adolescents soient similaires à ceux observés chez les adultes.

Symptômes extrapyramidaux (SE)

Dans les essais à court terme, l'akathisie était l'effet indésirable relatif aux SE le plus fréquemment signalé dans le groupe recevant 1 mg/jour à 4 mg/jour de brexpiprazole (3,6 %) comparé à 2,9 % dans le groupe placebo. Les incidences d'autres EI relatifs aux SE signalés dans des essais contrôlés à court terme chez les patients pédiatriques étaient la rigidité musculaire (0,9 %), l'hypokinésie (0,9 %) et les tremblements (0,9 %).

Akathisie

L'incidence de l'akathisie chez les patients pédiatriques traités par brexpiprazole dans un essai à court terme, randomisé, en double aveugle était de 3,6 % *versus* 2,9 % chez les patients sous placebo.

L'incidence de l'akathisie dans un essai en ouvert, à long terme, était de 5,1 %. Voir rubrique 4.4.

Comportement suicidaire

Dans un essai contrôlé à court terme, un événement indésirable apparu au cours du traitement (EIAT) de « comportement suicidaire » a été rapporté chez 1 patient (0,9 %, événement non grave) dans le groupe traité par brexpiprazole et aucun dans le groupe placebo. Dans un essai en ouvert, à long terme, des EIAT de « comportement suicidaire » ont été rapportés chez 9 patients (3,1 %). Voir rubrique 4.4.

Allongement de l'intervalle QT

Aucun EIAT lié à un allongement de l'intervalle QT n'a été rapporté dans les essais cliniques sur la schizophrénie chez les adolescents. Le profil de sécurité observé dans la population adolescente est considéré comme similaire à celui observé dans la population adulte (voir rubrique 4.4).

Gain pondéral

Dans un essai contrôlé à court terme, le pourcentage de patients avec un gain pondéral cliniquement significatif (augmentation ≥ 7 % par rapport au poids corporel de base) était de 8,2 % dans le groupe traité par brexpiprazole, comparé à 4,9 % dans le groupe sous placebo. L'augmentation moyenne du poids à la dernière visite par rapport au poids de base était de 0,8 kg chez les patients traités par brexpiprazole et de 0,0 kg chez ceux sous placebo. Pour l'ajustement à la croissance normale, les scores z ont été calculés (mesurés en écart type [ET]), pour normaliser la croissance naturelle des enfants et des adolescents par comparaison avec les normes d'une population de même âge et de même sexe. Une variation du score z $< 0,5$ ET est considérée comme non significative sur le plan clinique. Dans cette étude, aucune variation du score z moyen entre l'inclusion et la dernière visite n'a été observée dans les groupes traités par brexpiprazole et placebo. 4,5 % des patients du groupe brexpiprazole et 3,9 % des patients du groupe placebo présentaient une augmentation du score z du poids corporel ajusté en fonction de l'âge et du sexe d'au moins 0,5 ET par rapport à la valeur initiale. Des EIAT de « gain pondéral » ont été rapportés chez 1,7 % de l'ensemble des patients dans le groupe brexpiprazole comparé à 3,4 % dans le groupe placebo. Voir rubrique 4.4.

Dans l'essai en ouvert, à long terme, le pourcentage de patients avec gain pondéral cliniquement significatif (augmentation ≥ 7 % par rapport au poids corporel de base) lors de chaque visite était de 47,3 % dans le groupe traité par brexpiprazole. La variation moyenne du score z entre l'inclusion et la dernière visite était de 0,00 ET pour le poids corporel, tandis que 21,8 % des patients présentaient une augmentation du score z du poids corporel ajusté en fonction de l'âge et du sexe d'au moins 0,5 ET par rapport à la valeur initiale. Des EIAT d'augmentation du poids ont été observés chez 10,9 % des patients, tandis que des EIAT d'augmentation de l'appétit, d'augmentation de l'IMC et d'augmentation du tour de taille, ont été rapportés chez deux, un et un patients, respectivement.

Prolactine

Dans l'essai à court terme, aucun événement indésirable apparu au cours du traitement associé à une augmentation de la prolactine n'a été rapporté. Les fréquences des augmentations de la prolactine $> 1 \times$ LSN dans le groupe recevant 2 mg à 4 mg de brexpiprazole étaient de 26,8 % chez les femmes *versus* 6,3 % dans le groupe placebo, et de 24,5 % chez les hommes *versus* 6 % dans le groupe placebo. Dans l'essai à long terme, 2,0 % des patients ont rapporté des EIAT d'augmentation de la prolactinémie et 0,7 % des patients ont rapportés des EIAT d'hyperprolactinémie. Voir rubrique 4.4.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Aucun EIAT lié à un SMN n'a été rapporté dans les essais sur la schizophrénie chez les adolescents. Le profil de sécurité observé dans la population adolescente est considéré comme similaire à celui observé dans la population adulte (voir rubrique 4.4).

Nausées

Des EIAT de nausées ont été rapportés dans les essais cliniques sur la schizophrénie chez les adolescents. Le profil de sécurité observé dans la population adolescente est considéré comme similaire à celui observé dans la population adulte.

Somnolence, y compris sédation et hypersomnie

Dans l'essai à court terme, l'incidence des EIAT de somnolence (sédation, somnolence, hypersomnie) était de 7,3 % dans le groupe brexpiprazole 2-4 mg, comparé à 6,7 % dans le groupe placebo. Dans un essai en ouvert à long terme, l'incidence des EIAT de somnolence (sédation, somnolence, hypersomnie) était de 12,6 %. Ces EIAT étaient d'intensité légère à modérée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un lavage gastrique et un traitement avec un émétique peuvent être utiles immédiatement après un surdosage. Un électrocardiogramme doit être effectué en cas de surdosage et si un allongement de l'intervalle QT se présente, la surveillance cardiaque doit être instaurée.

Autrement, la prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, par le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. Une supervision et un suivi médical rapprochés doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

Le charbon actif oral et le sorbitol (50 g/240 mL), administrés une heure après l'ingestion d'une dose orale de 2 mg de brexpiprazole ont réduit la $C_{\max}$ et l'ASC du brexpiprazole d'environ 5 % à 23 % et de 31 % à 39 % respectivement. Toutefois, il n'y a pas suffisamment d'informations disponibles sur le potentiel thérapeutique du charbon actif dans le traitement d'un surdosage de brexpiprazole.

Bien qu'il n'y ait pas d'information concernant l'effet de l'hémodialyse dans le traitement d'un surdosage de brexpiprazole, il est peu probable qu'elle soit utile pour la prise en charge du surdosage puisque le brexpiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques, Code ATC : N05AX16

Mécanisme d'action

Le brexpiprazole est un antipsychotique atypique. La pharmacologie du brexpiprazole est présumée être médiée par une activité modulatrice des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques qui combine une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} sérotoninergiques et D₂ dopaminergiques avec une activité antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT_{2A} sérotoninergiques, avec des affinités élevées similaires pour tous ces récepteurs (K_i : 0,1 nM à 0,5 nM). Le brexpiprazole montre également une activité antagoniste sur les récepteurs $\alpha_{1B/2C}$ noradrénergiques avec une affinité dans la même gamme d'affinité subnanomolaire (K_i : 0,2 nM à 0,6 nM).

Effets pharmacodynamiques

L'influence de la variation génétique sur la réponse pharmacodynamique au brexpiprazole n'a pas été étudiée.

Effets sur le QT

Les effets du brexpiprazole sur l'intervalle QT ont été évalués chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif. Dans l'analyse globale, le brexpiprazole n'a pas prolongé l'intervalle QT_c de manière cliniquement pertinente après administration de doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques (4 mg/jour, n = 62 ou 12 mg/jour, n = 53) et aucune corrélation n'a été observée entre les concentrations de brexpiprazole et l'allongement du QT_c.

Les analyses de sous-groupes de l'étude dédiée QT_c ont suggéré que l'allongement de l'intervalle QT_c était plus important chez les femmes que chez les hommes. Dans le groupe traité par le brexpiprazole à raison de 4 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la ligne de base en ce qui concerne l'intervalle QT_{cl} (corrigé individuellement) était de 5,2 ms (90 % IC : 1,5, 8,9) chez les hommes (n = 48) et 15,0 ms (90 % IC : 7,7, 22,3) chez les femmes (n = 14) 6 heures après le dosage. Dans le groupe traité par le brexpiprazole à raison de 12 mg/jour, la variation moyenne maximale par rapport à la ligne de base en ce qui concerne l'intervalle QT_{cl} (corrigé individuellement) était de 2,9 ms (90 % IC : -1,2, 6,9) chez les hommes (n = 40) 12 heures après le dosage et 10,4 ms (90 % IC : 2,7, 18,2) chez les femmes (n = 13) 24 heures après le dosage. Le plus petit nombre de femmes que d'hommes enrôlés dans l'étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

Efficacité clinique

Adultes :

L'efficacité et la sécurité du brexpiprazole dans le traitement des adultes atteints de schizophrénie ont été étudiées dans deux essais cliniques multinationaux et un régional (Japon), de 6 semaines, randomisés, en double-aveugle, contrôlés *versus* placebo et à dose fixe (essais 1 à 3), dans un essai multinational, de 6 semaines, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo, avec référence active (quétiapine) et à dose flexible (essai 4) et dans un essai international d'entretien de 52 semaines contrôlé *versus* placebo (essai 5). Les essais ont inclus 2 690 patients d'âge variant de 18 ans à 65 ans.

Dans les essais 1, 2 et 3, le brexpiprazole était titré comme décrit en rubrique 4.2 à 1 mg pendant 4 jours, suivi de 2 mg aux jours 5 à 7. Au jour 8, la dose était augmentée à 4 mg pour certains des bras de traitement.

Essais à court terme

Dans les trois essais à dose fixe à court terme (essais 1, 2 et 3), les patients ont été randomisés pour recevoir 2 mg de brexpiprazole une fois par jour, 4 mg une fois par jour ou un placebo.

L'essai 4 a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité du brexpiprazole dans une gamme de doses variables de 2 mg/jour à 4 mg/jour et 400 mg à 800 mg de quétiapine à libération prolongée (XR) pour la sensibilité du test. Dans les essais à court terme, le critère d'évaluation principal de l'efficacité était défini comme la variation moyenne entre la ligne de base et la semaine 6 dans les scores totaux PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), une échelle multi-critères composées de cinq facteurs pour évaluer les symptômes positifs, les symptômes négatifs, les pensées désorganisées, l'hostilité/excitabilité incontrôlée et l'anxiété/la dépression.

Le principal critère d'évaluation secondaire dans les essais 1, 2 et 4 était l'échelle d'impression clinique globale quant à la gravité (« *Clinical Global Impression of Severity* » ; CGI-S) de la schizophrénie, une évaluation par le clinicien sur 7 points de la gravité de la maladie. La CGI-S a également été évaluée dans les essais 3 et 5 comme critère d'évaluation secondaire.

Les effets du brexpiprazole ont également été évalués pour un certain nombre de critères d'évaluation secondaires prédéterminés : les aspects spécifiques des symptômes de la schizophrénie (score PANSS sous-échelle positive, score PANSS sous-échelle négative, score PANSS composante excitabilité [« *PANSS Excited Component* » ; PEC], facteurs positifs, négatifs, pensées désorganisées, hostilité/excitation incontrôlée et anxiété/dépression de Marder de la PANSS) et les analyses de la réponse (définie comme une amélioration de 30 % du score total à la PANSS par rapport à la ligne de base ou un score de 1 [extrêmement améliorée] ou de 2 [très améliorée] à la CGI-I).

L'efficacité a été démontrée dans l'essai 1 pour le brexpiprazole à 2 mg/jour et à 4 mg/jour et a été répliquée dans l'essai 2 seulement pour le brexpiprazole à 4 mg/jour et dans l'essai 3 seulement pour le brexpiprazole à 2 mg/jour.

Dans l'essai 4 à dose flexible, à la semaine 6, les patients du groupe traité par le brexpiprazole présentaient des améliorations numériquement supérieures au score total de la PANSS par rapport aux patients du groupe placebo, bien que la différence à la semaine 6 n'atteignait pas la signification statistique ($p = 0,0560$; voir tableau 2). Dans le même essai, la référence active, la quétiapine XR ajoutée pour la sensibilité de l'essai seulement, se détachait du placebo.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité pour le critère d'évaluation principal pour les essais de 6 semaines dans la schizophrénie

Essai	Groupe de traitement	n	Critère d'évaluation principal : PANSS			
			Score moyen de référence (ET)	Variation moyenne (MC) par rapport à la référence (ES)	Différence moyenne (MC) ^{a, b} (IC à 95 %)	Valeur p
1	Brexpiprazole (2 mg/jour)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 -13,1, -4,37	< 0,0001
	Brexpiprazole (4 mg/jour)*	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	Brexpiprazole (2 mg/jour)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brexpiprazole (4 mg/jour)*	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	Brexpiprazole (2 mg/jour)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124

Essai	Groupe de traitement	n	Critère d'évaluation principal : PANSS			
			Score moyen de référence (ET)	Variation moyenne (MC) par rapport à la référence (ES)	Différence moyenne (MC) ^{a, b} (IC à 95 %)	Valeur p
	Brexpiprazole (4 mg/jour)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazole (2 mg/jour à 4 mg/jour)	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)	--	--

ET Écart type.

ES Erreur standard

MC Moindres carrés

IC Intervalle de confiance

* Traitement statistiquement significativement supérieur au placebo

a Différence (brexpiprazole moins placebo) dans variation moyenne (MC) par rapport à la ligne de base, à la semaine 6

b La moyenne des moindres carrés, l'intervalle de confiance à 95 % et les valeurs p pour les essais individuels ont été déterminés à partir d'une analyse MMRM (modèle mixte de mesures répétées) comme suit : effets fixes du site, traitement, visite et interaction traitement par visite, avec interaction par rapport à la ligne de base et interaction ligne de base par visite comme covariables. Une matrice de variance-covariance non structurée a été utilisée.

L'analyse statistique du critère principal a été réalisée en utilisant un modèle MMRM avec imputation MAR (donnée manquant de façon aléatoire). Les résultats d'une analyse de sensibilité utilisant l'imputation multiple basée sur le placebo (PMI) étaient cohérents avec l'analyse du critère principal.

Les résultats pour le (principal) critère d'évaluation secondaire et les critères d'évaluation secondaires supplémentaires confirmaient le critère d'évaluation principal.

Dans l'essai 1, une plus importante amélioration statistiquement significative dans la CGI-S, la principale mesure d'efficacité secondaire à la semaine 6, a été également montrée pour les groupes de 2 mg/jour et 4 mg/jour comparés aux groupes placebo. En raison de la hiérarchie des tests, la plus importante amélioration indiquée pour les groupes 2 mg/jour et 4 mg/jour dans la CGI-S ne peut être considérée qu'à support des seuls essais 2, 3 et 4 (voir le tableau 3).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité pour le critère d'évaluation secondaire principal pour les essais de 6 semaines dans la schizophrénie

Essai	Groupe de traitement	n	Critère secondaire principal : CGI-S			
			Score moyen de référence (ET)	Variation moyenne (MC) par rapport à la référence (ES)	Différence moyenne (MC) ^a (IC à 95 %)	Valeur p
1	Brexpiprazole (2 mg/jour)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazole (4 mg/jour)*	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	Brexpiprazole (2 mg/jour)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazole (4 mg/jour)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015

Essai	Groupe de traitement	n	Critère secondaire principal : CGI-S			
			Score moyen de référence (ET)	Variation moyenne (MC) par rapport à la référence (ES)	Différence moyenne (MC) ^a (IC à 95 %)	Valeur p
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazole (2 mg/jour)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazole (4 mg/jour)	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	Brexpiprazole (2 mg/jour à 4 mg/jour) ^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)	--	--

ET Écart type.

ES Erreur standard

MC Moindres carrés

IC Intervalle de confiance

* Traitement statistiquement significativement supérieur au placebo

a Différence (brexpiprazole moins placebo) dans variation moyenne (MC) par rapport à la ligne de base, à la semaine 6

b Dose moyenne 3,5 mg/jour

Essai d'entretien de l'efficacité

Dans l'essai 5, un essai à long terme visant à évaluer le maintien de l'effet du brexpiprazole en évaluant le délai à la rechute imminente de la schizophrénie, les patients atteints de schizophrénie ayant répondu au traitement par brexpiprazole 1 mg/jour à 4 mg/jour ont été stabilisés pendant 12 semaines à 36 semaines, puis randomisés en double aveugle soit pour continuer le traitement avec la dose de stabilisation de brexpiprazole (n = 96) soit pour recevoir un placebo (n = 104) pendant 52 semaines ou jusqu'à ce qu'une rechute se produise.

Dans l'analyse primaire du délai à la rechute imminente, les patients sous brexpiprazole ont montré un allongement significatif du délai à la rechute par rapport aux patients sous placebo (p < 0,0001). À la semaine 52, le brexpiprazole (13,5 %) réduisait le risque de rechute imminente de 71 % par rapport au placebo (38,5 %). Durant la stabilisation, le brexpiprazole a amélioré la symptomatologie clinique (évaluée par PANSS, CGI-S et CGI-I [ANCOVA dernière observation reportée - LOCF]) et le fonctionnement psychologique (évaluée par « *Global Assessment of Functioning* » ; GAF [ANCOVA LOCF]). Ces améliorations ont été maintenues durant les 52 semaines de la phase d'entretien en double aveugle chez les patients sous brexpiprazole alors que les patients randomisés pour le placebo ont présenté une détérioration des scores PANSS, CGI-S et CGI-I, et GAF [ANCOVA LOCF]). Le brexpiprazole a permis de contrôler les symptômes et le fonctionnement psychologique comparativement au placebo.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du brexpiprazole dans le traitement des patients pédiatriques atteints de schizophrénie ont été étudiées dans un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo de 6 semaines (essai 6) et dans un essai en ouvert, à long terme, de 24 mois. Dans l'essai à court terme, étaient inclus 110 patients randomisés pour recevoir du brexpiprazole, 101 patients pour recevoir de l'aripiprazole pour tester la sensibilité de l'analyse et 104 patients pour recevoir un placebo, avec une moyenne d'âge de 15 ans.

Dans l'essai à court terme (essai 6), les patients ont reçu soit 2 à 4 mg/jour de brexpiprazole, soit 10 à 20 mg/jour d'aripiprazole soit un placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était défini comme la variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 6 des scores totaux de l'échelle des symptômes positifs et négatifs (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS).

Des améliorations statistiquement significatives par comparaison au placebo de la variation moyenne par rapport à la valeur de référence du score total PANSS ont été démontrées pour le brexpiprazole 2 à 4 mg/jour et l'aripiprazole.

Des analyses achevées issues de l'essai à long terme avec des doses flexibles de brexpiprazole 1 à 4 mg/jour ont mis en évidence le maintien de l'amélioration des symptômes de l'inclusion jusqu'au mois 24 au niveau du score total PANSS.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité pour le critère d'évaluation principal pour l'essai de 6 semaines dans la schizophrénie chez des patients pédiatriques

Essai	Groupe de traitement	n	Critère principal d'efficacité : PANSS			
			Score moyen de référence (ET)	Variation moyenne des MC par rapport à la référence (ES)	Différence moyenne (MC) ^a (IC à 95 %)	Valeur p
6	Brexpiprazole (2 mg/jour à 4 mg/jour)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazole (10 mg/jour à 20 mg/jour)	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)	--	--

ET Écart type

ES Erreur standard

MC Moindres carrés

IC Intervalle de confiance

* Traitement statistiquement significativement supérieur au placebo

a Différence (brexpiprazole moins placebo) dans variation moyenne (MC) par rapport à la ligne de base, à la semaine 6

b L'échantillon pour l'analyse de l'efficacité comprend les patients traités qui ont une évaluation à l'inclusion et au moins 1 évaluation après l'inclusion pour le score total PANSS.

De plus, une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique a été considérée comme favorable à la comparaison des données d'efficacité clinique entre les adolescents et les adultes atteints de schizophrénie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le brexpiprazole est absorbé après l'administration du comprimé, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans les 4,0 heures suivant l'administration d'une dose unique ; la biodisponibilité orale absolue de la formulation en comprimé est de 95,1 %. Les concentrations à l'équilibre du brexpiprazole sont atteintes dans les 10 jours à 12 jours après l'administration.

L'administration d'un comprimé de brexpiprazole de 4 mg avec un repas standard riche en graisses n'a pas affecté significativement la C_{max} ni l'ASC du brexpiprazole. Après administration d'une dose unique ou de plusieurs doses journalières, l'exposition au brexpiprazole (C_{max} et ASC) augmente proportionnellement à la dose administrée. Sur la base des études *in vivo*, le brexpiprazole n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs d'efflux, tels que la protéine MDR1 (« *Multi Drug Resistance* » ou Pgp) et la BCRP.

Distribution

Le volume de distribution du brexpiprazole après administration intraveineuse est élevé ($1,56 \text{ L/kg} \pm 0,418 \text{ L/kg}$), indiquant une distribution extravasculaire. Le brexpiprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %) à la sérumalbumine et à l' α -1 glycoprotéine acide, et sa liaison aux protéines n'est pas affectée par l'insuffisance rénale ou hépatique. Sur la base des résultats d'études *in vitro*, la liaison du brexpiprazole aux protéines n'est pas affectée par la warfarine, le diazépam ou la digitoxine.

Biotransformation

Sur la base d'études de métabolisme *in vitro* utilisant le cytochrome P450 humain recombinant, il a été montré que le métabolisme du brexpiprazole est principalement médié par le CYP3A4 et le CYP2D6, conduisant à la formation de métabolites oxydatifs. Sur la base de données *in vitro*, le brexpiprazole a montré peu ou pas d'inhibition des autres isoenzymes du CYP450. *In vivo*, le métabolisme du brexpiprazole est principalement médié par le CYP3A4 et le CYP2D6, entraînant la formation de métabolites oxydatifs avec un seul métabolite, le DM-3411, présent dans le plasma avec plus de 10 % d'exposition plasmatique.

À l'équilibre, le DM-3411 représente 23,1 % à 47,7 % de l'exposition plasmatique au brexpiprazole (ASC). Il convient de noter que des études précliniques *in vivo* ont montré qu'à des expositions plasmatiques cliniquement pertinentes de brexpiprazole, les expositions cérébrales au DM-3411 étaient inférieures à la limite de détection. Ainsi, il est admis que le DM-3411 ne contribue pas aux effets thérapeutiques du brexpiprazole.

Élimination

Après une dose orale unique de brexpiprazole marqué au [^{14}C], environ 24,6 % et 46 % de la radioactivité administrée ont été récupérés dans l'urine et les selles, respectivement. Moins de 1 % de brexpiprazole sous forme inchangée a été éliminé dans les urines et approximativement 14 % ont été retrouvés sous forme inchangée dans les selles. La clairance orale apparente des comprimés de brexpiprazole après administration une fois par jour est de $19,8 (\pm 11,4) \text{ mL/h/kg}$. Après administration multiple de brexpiprazole une fois par jour, la demi-vie d'élimination terminale du brexpiprazole et de son principal métabolite, le DM-3411, est de 91,4 heures et de 85,7 heures, respectivement.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du brexpiprazole est proportionnelle à la dose et ne varie pas en fonction du temps après dose unique (0,2 mg à 8 mg) ainsi qu'après doses multiples (0,5 mg à 4 mg) en administration une fois par jour.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Âge

Après administration d'une dose unique de brexpiprazole (2 mg), les patients âgés (de plus de 65 ans) ont présenté une exposition systémique au brexpiprazole similaire (C_{max} et ASC) à celle des patients adultes (18 ans à 45 ans, voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe

L'évaluation PK de la population a identifié le genre comme covariable statistiquement significative. L'exposition (ASC) au brexpiprazole chez les femmes a été estimée être 25 % plus élevée que celle des hommes (voir rubrique 4.8).

Race

Bien qu'aucune étude pharmacocinétique spécifique n'ait été menée, l'évaluation pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence cliniquement significative relative à la race dans les

caractéristiques pharmacocinétiques du brexpiprazole.

Génotype CYP2D6

L'évaluation pharmacocinétique de la population montre que les métaboliseurs lents du CYP2D6 présentent une exposition 47 % plus élevée au brexpiprazole que les métaboliseurs rapides (voir rubrique 4.2).

Tabagisme

Sur la base d'études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humains, le brexpiprazole n'est pas un substrat pour le CYP1A2. Par conséquent, fumer ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique du brexpiprazole.

Insuffisance rénale

Chez les sujets (n = 10) atteints d'insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ mL/min), l'ASC du brexpiprazole par voie orale (dose unique de 3 mg) par rapport aux sujets sains appariés a augmenté de 68 % alors que sa C_{max} n'a pas été modifiée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale allant de modérée à sévère (clairance de la créatinine $CL_{cr} < 60$ mL/minute), la dose maximale recommandée est réduite à 3 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets (n = 22) présentant divers degrés d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), l'ASC du brexpiprazole par voie orale (dose unique de 2 mg), comparativement aux sujets sains appariés, a augmenté de 24 % dans l'insuffisance hépatique légère, de 60 % dans l'insuffisance hépatique modérée, et n'a pas changé dans l'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique allant de modérée à sévère (classes B et C de Child-Pugh), la dose maximale recommandée est réduite à 3 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Une étude PK à doses multiples (0,5, 1, 2, 3 et 4 mg/jour) a été menée chez 24 patients pédiatriques âgés de 13 à 17 ans. L'analyse PK de la population a indiqué que l'exposition systémique (C_{max} et ASC) du brexpiprazole chez les patients pédiatriques (âgés de 13 à 17 ans) était comparable à celle des patients adultes sur l'intervalle de dose compris entre 0,5 et 4 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe étaient principalement liés à l'activité pharmacologique exagérée du brexpiprazole. Il n'existe aucune marge de sécurité basée sur l'ASC_{0-24 h} à la dose maximum recommandée chez l'homme (DMRH) de 4 mg/jour dérivée des études chez les rats et les singes mâles et femelles.

Toxicité cardiovasculaire

Après administration orale, le brexpiprazole a diminué la tension artérielle et prolongé l'intervalle QT dans l'étude de pharmacologie de sécurité chez des chiens mâles conscients, dans les études de toxicité répétées chez des singes mâles et femelles et dans l'étude de toxicité juvénile chez des chiens mâles et femelles. L'effet du brexpiprazole sur la diminution de pression artérielle est attribué au blocage attendu des adrénorécepteurs α_1 dans les vaisseaux sanguins périphériques.

Génotoxicité, cancérogénicité

Le brexpiprazole n'a montré aucun potentiel génotoxique dans des études *in vitro* et *in vivo* à des expositions cliniquement pertinentes. Le brexpiprazole administré par voie orale n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs dans une étude de cancérogénicité de deux ans chez des rats mâles et femelles et chez des souris mâles à des expositions allant jusqu'à 4,4 fois et 3,1 fois la DMRH.

Chez les souris femelles, une incidence accrue d'adénocarcinome de la glande mammaire, de carcinome adénosquameux et d'adénome du lobe antérieur de l'hypophyse a été observée à des expositions similaires ou inférieures à celles obtenues en clinique : ces tumeurs endocrines médiées

par la prolactine ont également été observées chez les rongeurs avec d'autres antipsychotiques et leur importance clinique est inconnue.

Toxicité pour la reproduction

Après administration par voie orale, le brexpiprazole n'a pas altéré la fertilité des rats mâles, mais a prolongé le dioestrus, diminué la fertilité chez les rats femelles à des expositions inférieures à celles obtenues à la DMRH. Des pertes préimplantatoires significativement augmentées ont été observées à 4,1 fois l'exposition clinique à la DMRH. Dans les études de toxicité sur le développement embryofœtal, le brexpiprazole n'a pas montré d'effet tératogène chez les rats traités par voie orale jusqu'à des niveaux d'exposition similaires à ceux atteints cliniquement à la DMRH (les données d'exposition animales sont obtenues sur des rates non gravides). Chez le lapin, des malformations vertébrales ont été observées chez 3 fœtus de 2 portées à des doses orales de brexpiprazole toxiques pour la mère, correspondant à une exposition d'environ 16,5 fois l'exposition clinique à la DMRH.

Un retard de croissance et de développement, ainsi qu'une diminution de la viabilité de la descendance ont été observés à des doses de brexpiprazole toxiques pour la mère dans une étude de toxicité développementale pré- / post-natale chez des rats traités par voie orale.

Après administration orale chez des rates gravides, le passage du brexpiprazole dans le lait maternel et au fœtus a été démontré à des concentrations qui étaient généralement comparables aux niveaux observés dans le sang maternel.

Évaluation du risque environnemental

Le brexpiprazole est très persistant et très bioaccumulable mais non toxique pour l'environnement : l'enrichissement possible en brexpiprazole dans les chaînes alimentaires terrestres pourrait poser un problème (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium
Eau purifiée

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E 464)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, rouge, noir)

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, rouge)

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune)

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, noir)

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (rouge, noir)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

RXULTI 0,25 mg et 0,5 mg comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium/PVC.

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

10, 28 ou 56 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg et 4 mg comprimés pelliculés

28 ou 56 comprimés pelliculés sous plaquettes en aluminium/PVC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/001 (28 comprimés pelliculés)

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/002 (28 comprimés pelliculés)

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/003 (10 comprimés pelliculés)

EU/1/18/1294/004 (28 comprimés pelliculés)

EU/1/18/1294/008 (56 comprimés pelliculés)

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/005 (28 comprimés pelliculés)

EU/1/18/1294/009 (56 comprimés pelliculés)

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/006 (28 comprimés pelliculés)

EU/1/18/1294/010 (56 comprimés pelliculés)

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

EU/1/18/1294/007 (28 comprimés pelliculés)

EU/1/18/1294/011 (56 comprimés pelliculés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 juillet 2018

Date du dernier renouvellement : 26 mai 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 0,25 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1294/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 0,25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1294/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

10 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de brexpiprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés
brexpiprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

brexpiprazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que RXULTI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RXULTI
3. Comment prendre RXULTI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver RXULTI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RXULTI et dans quel cas est-il utilisé

RXULTI contient une substance active, le brexpiprazole, qui appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques.

Il est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 13 ans et plus pour traiter la schizophrénie, une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social. Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

RXULTI peut aider à garder les symptômes sous contrôle et à prévenir les rechutes pendant que vous prenez le traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre RXULTI

Ne prenez jamais RXULTI

- si vous êtes allergique au brexpiprazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Informez immédiatement votre médecin :

- si vous présentez à la fois de la fièvre, des sueurs, une respiration plus rapide, une raideur musculaire et une sensation d'endormissement ou de somnolence (peut être un signe de syndrome malin des neuroleptiques).
- si vous avez des idées ou des envies de vous faire du mal ou de vous suicider. Les idées et

- comportements suicidaires sont plus probables en début de traitement.
- si votre famille/soignant remarque que vous développez des envies ou besoins impérieux d'adopter un comportement qui vous est inhabituel et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient être dangereuses pour vous-même ou pour les autres. C'est ce qu'on appelle les troubles du contrôle des impulsions, qui comprennent des comportements tels que dépendance au jeu, prise excessive de nourriture, dépenses excessives, pulsions et obsessions sexuelles anormalement accrues avec une augmentation des pensées et des sensations à caractère sexuel. Votre médecin devra peut-être ajuster ou interrompre votre traitement.
- si vous avez des difficultés à avaler
- si vous avez ou avez eu un faible nombre de globules blancs dans le sang et avez de la fièvre ou tout autre signe d'infection. Cela peut par exemple être le cas si d'autres médicaments ont abaissé vos globules blancs dans le passé. Votre médecin mesurera régulièrement les globules blancs dans votre sang afin de minimiser le risque de maladies appelées leucopénie, neutropénie et agranulocytose. Il est important de faire analyser votre sang régulièrement, car ces maladies peuvent être fatales. Votre médecin arrêtera immédiatement le traitement si les globules blancs dans votre sang sont trop bas.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre RXULTI ou pendant le traitement :

- si vous souffrez ou avez précédemment souffert de problèmes cardiaques ou si vous avez un antécédent d'AVC (accident vasculaire cérébral), notamment si vous savez que vous avez d'autres facteurs de risque d'AVC.
- en cas de démence (perte de la mémoire et d'autres capacités mentales), en particulier chez les personnes âgées.
- si vous ou quelqu'un de votre famille avez des antécédents de battements de cœur irréguliers (notamment ce que l'on appelle un allongement de l'intervalle QT que l'on détecte à l'ECG). Veuillez informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.
- en cas de déséquilibre électrolytique (problèmes de quantité de sels dans le sang).
- en cas de tension artérielle élevée ou basse.
- en cas d'antécédents de caillots sanguins ou si un membre de votre famille a des antécédents de caillots sanguins, car les médicaments utilisés pour la schizophrénie ont été associés à la formation de caillots sanguins.
- si vous avez eu des étourdissements lorsque vous vous levez à cause d'une chute de tension, ce qui peut causer un évanouissement.
- si vous avez des problèmes de mouvements appelés symptômes extrapyramidaux (SEP) dans le passé. Ceux-ci peuvent inclure des mouvements saccadés, des spasmes musculaires, une agitation motrice ou des mouvements lents.
- si vous avez déjà connu ou commencez à éprouver de l'agitation et une incapacité à rester assis et immobile. Ces symptômes peuvent se manifester tôt au cours du traitement. Prévenez votre médecin si cela se produit.
- si vous avez du diabète ou des facteurs de risque de diabète (tels qu'une obésité ou si un membre de votre famille est diabétique). Votre médecin contrôlera régulièrement votre glycémie car elle peut augmenter avec ce médicament. Les signes d'un taux de sucre dans le sang élevé sont une soif excessive, l'envie fréquente d'uriner, l'augmentation de l'appétit et la sensation de faiblesse.
- si vous avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie.
- si vous avez déjà inhalé de la nourriture, de l'acide gastrique ou de la salive dans vos poumons, causant une maladie appelée pneumonie par aspiration.
- si vous avez une élévation de l'hormone prolactine ou une tumeur de l'hypophyse.

Prise de poids

Ce médicament peut entraîner une prise de poids importante qui peut avoir un impact sur votre santé. Par conséquent, votre médecin contrôlera régulièrement votre poids et le taux de graisses présent dans votre sang.

Température corporelle

Lorsque vous prenez RXULTI, vous devez éviter de vous échauffer ou de vous déshydrater. Ne faites pas d'efforts excessifs et buvez beaucoup d'eau.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être pris par les enfants de moins de 13 ans. La sécurité et l'efficacité chez ces patients n'ont pas été évaluées.

Autres médicaments et RXULTI

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament

RXULTI peut augmenter l'effet des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Vous devez informer votre médecin si vous prenez un médicament contre l'hypertension artérielle.

Prendre RXULTI avec certains médicaments peut conduire le médecin à devoir changer votre dose de RXULTI ou des autres médicaments. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- des médicaments correcteurs du rythme cardiaque (tels que la quinidine),
- des antidépresseurs ou des médicaments à base de plantes utilisés pour traiter la dépression et l'anxiété (tels que la fluoxétine, la paroxétine, le millepertuis),
- des médicaments antifongiques (tels que l'itraconazole),
- kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing lorsque l'organisme produit un excès de cortisol),
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (tels que le ritonavir),
- des anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie (tels que la carbamazépine et le phénobarbital),
- des antibiotiques pour traiter les infections bactériennes (tels que la clarithromycine),
- certains antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose (tels que la rifampicine),
- des médicaments tels que la moxifloxacine (un antibiotique) connus pour prolonger l'intervalle QT (une mesure importante de votre fonction cardiaque dans un électrocardiogramme [ECG]),
- des médicaments modifiant les concentrations en sel dans votre organisme (ce qui provoque ce que l'on appelle un déséquilibre électrolytique) comme des diurétiques tels que le furosémide et le bendrofluméthiazide,
- des médicaments augmentant une enzyme appelée créatine phosphokinase (CPK) comme les médicaments appelés statines, tels que la simvastatine, qui réduisent les taux de cholestérol dans votre sang,
- des médicaments ayant un effet sur le système nerveux central comme la codéine (un antitussif) ou la morphine (utilisée pour traiter les très fortes douleurs).

RXULTI avec des aliments et de l'alcool

RXULTI peut être pris avec ou sans nourriture. L'alcool doit être évité car il peut influencer sur le fonctionnement de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé de prendre RXULTI pendant votre grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant que vous prenez RXULTI. Les bébés de mères qui prennent ce médicament au cours des trois derniers mois de leur grossesse peuvent présenter les symptômes suivants : tremblements, raideur musculaire et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, difficultés respiratoires et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, consultez votre médecin.

Parlez à votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez RXULTI. Votre médecin considérera le bénéfice de la thérapie pour vous et le bénéfice de l'allaitement pour votre

bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que le médicament puisse affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez-vous assurer de ne pas vous sentir étourdi ou somnolent avant de commencer à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne savez pas si ce médicament vous affecte négativement.

RXULTI contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre RXULTI

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Votre médicament sera généralement administré en doses croissantes comme suit :

Adultes :

- du 1^{er} au 4^{ème} jour, prenez un comprimé pelliculé de 1 mg par jour,
- du 5^e jour au 7^{ème} jour, prenez deux comprimés pelliculés de 1 mg par jour,
- à partir du 8^{ème} jour, prenez un comprimé pelliculé du dosage prescrit par votre médecin chaque jour.

Patients pédiatriques :

- du 1^{er} au 4^{ème} jour, prenez un comprimé pelliculé de 0,5 mg par jour,
- du 5^e jour au 7^{ème} jour, prenez un comprimé pelliculé de 1 mg par jour,
- à partir du 8^{ème} jour, prenez un comprimé pelliculé du dosage prescrit par votre médecin chaque jour.

Toutefois, votre médecin peut diminuer la dose ou l'augmenter jusqu'à 4 mg par jour maximum en une seule prise.

Votre médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

Si vous prenez d'autres médicaments pour traiter la schizophrénie avant de commencer le traitement par RXULTI, votre médecin décidera s'il faut arrêter l'autre médicament graduellement ou immédiatement et comment ajuster la dose de RXULTI. Votre médecin vous indiquera également comment agir si vous passez de RXULTI à d'autres médicaments.

Patients atteints de problèmes rénaux

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin peut ajuster votre dose de ce médicament.

Patients atteints de problèmes au foie

Si vous avez des problèmes au foie, votre médecin peut ajuster votre dose de ce médicament.

Si vous avez pris plus de RXULTI que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de RXULTI que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche. N'oubliez pas de porter la boîte de médicaments avec vous afin que soit clair ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre RXULTI

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez votre traitement à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de

prendre. Si vous oubliez deux doses ou plus, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre RXULTI

Si vous arrêtez de prendre ce médicament, vous perdrez les bénéfices du traitement. Même si vous vous sentez mieux, ne modifiez pas votre dose quotidienne et n'arrêtez pas de prendre RXULTI, sauf si votre médecin vous le demande, car vos symptômes pourraient revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Pendant le traitement, vous pouvez rencontrer ces effets indésirables graves qui nécessitent une attention médicale urgente.

Consultez **immédiatement** votre médecin si vous avez :

- des idées ou des envies de vous faire du mal ou de vous suicider ou de tenter de vous suicider (*un effet indésirable peu fréquent* pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).
- à la fois de la fièvre, des sueurs, une raideur musculaire et somnolence ou endormissement. Ces signes peuvent indiquer un syndrome malin des neuroleptiques (fréquence de survenue inconnue).
- des irrégularités du rythme cardiaque qui peuvent être dues à des impulsions nerveuses anormales dans le cœur, des anomalies du tracé pendant l'examen cardiaque (ECG) appelées allongement du QT (fréquence de survenue inconnue).
- des symptômes liés à des caillots sanguins dans les veines, en particulier dans les jambes (les symptômes comprennent un gonflement, une douleur et une rougeur de la jambe), qui peuvent migrer dans les vaisseaux sanguins jusqu'aux poumons, provoquant une douleur thoracique et des difficultés à respirer (*effet indésirable peu fréquent* pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) :

- lors des analyses du sang, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de prolactine dans votre sang.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- éruptions cutanées,
- prise de poids,
- akathisie (une sensation désagréable d'agitation et un besoin impérieux de bouger constamment),
- sensation vertigineuse,
- tremblement,
- sensation de somnolence,
- diarrhée,
- nausées
- douleur dans le haut de l'abdomen,
- douleurs dorsales,
- douleurs dans les bras ou dans les jambes ou les deux,
- lors des analyses du sang, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de créatine kinase (également appelée créatine phosphokinase) dans votre sang (enzyme importante pour la fonction musculaire).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- réaction allergique (p. ex. gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, urticaire),
- parkinsonisme ; une affection présentant de nombreux symptômes différents parmi lesquels diminution ou ralentissement des mouvements, lenteur de la pensée, sursaut lorsque l'on plie les membres (phénomène de la roue dentée), démarche à petits pas en trainant les pieds, tremblement, visage peu ou pas expressif, raideur musculaire, salivation incontrôlée,
- étourdissements lorsque vous vous levez à cause d'une chute de tension, qui peut causer un évanouissement,
- toux,
- caries ou cavités dentaires,
- flatulences,
- douleurs musculaires,
- tension artérielle élevée (hypertension),
- lors des analyses du sang, votre médecin pourrait trouver des quantités plus élevées de triglycérides dans votre sang,
- lors des analyses du sang, votre médecin pourrait trouver une augmentation des enzymes hépatiques.

Autres effets indésirables (fréquence de survenue inconnue) :

- convulsions,
- faiblesse musculaire, sensibilité ou douleur et, en particulier, si au même moment vous ne vous sentez pas bien, si vous avez une température élevée ou si vous produisez des urines foncées. Ils peuvent être causés par une dégradation musculaire anormale qui peut être mortelle et entraîner des problèmes rénaux (une pathologie appelée rhabdomyolyse),
- symptômes de sevrage chez les nouveau-nés si la mère a pris ce médicament pendant la grossesse,
- incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple :
 - impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale,
 - modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues,
 - achats excessifs incontrôlables,
 - manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété, c'est-à-dire pour ne plus avoir faim).

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements ; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver RXULTI

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient RXULTI

- La substance active est le brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 0,25 mg de brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de brexpiprazole.
Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de brexpiprazole.

- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté (voir la rubrique 2, « RXULTI contient du lactose »), amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, eau purifiée.

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose (E 464), talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171).

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, rouge, noir)

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, rouge)

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune)

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (jaune, noir)

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

Oxyde de fer (E 172) (rouge, noir)

Comment se présente RXULTI et contenu de l'emballage extérieur

RXULTI 0,25 mg comprimés pelliculés

Brun pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 0.25 gravées sur un côté.

RXULTI 0,5 mg comprimés pelliculés

Orange pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 0.5 gravées sur un côté.

RXULTI 1 mg comprimés pelliculés

Jaune pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 1 gravées sur un côté.

RXULTI 2 mg comprimés pelliculés

Vert pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 2 gravées sur un côté.

RXULTI 3 mg comprimés pelliculés

Violet pâle, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 3 gravées sur un côté.

RXULTI 4 mg comprimés pelliculés

Blanc, rond, 6 mm de diamètre, légèrement convexe et à bords biseautés, portant les inscriptions BRX et 4 gravées sur un côté.

Les comprimés pelliculés RXULTI sont fournis sous forme de plaquettes en aluminium/PVC contenant 10, 28 ou 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4600 720

Portugal

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

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.