

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 0,25 mg filmdoboz
RXULTI 0,5 mg filmdoboz
RXULTI 1 mg filmdoboz
RXULTI 2 mg filmdoboz
RXULTI 3 mg filmdoboz
RXULTI 4 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

RXULTI 0,25 mg filmdoboz

0,25 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 45,8 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

RXULTI 0,5 mg filmdoboz

0,5 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 45,5 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

RXULTI 1 mg filmdoboz

1 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 45 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

RXULTI 2 mg filmdoboz

2 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 44,1 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

RXULTI 3 mg filmdoboz

3 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 43,1 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

RXULTI 4 mg filmdoboz

4 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag

Megközelítőleg 42,2 mg laktózt tartalmaz filmdobozként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

RXULTI 0,25 mg filmtabletta

Világosbarna, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „0.25” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 0,5 mg filmtabletta

Világos narancssárga, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „0.5” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 1 mg filmtabletta

Világossárga, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „1” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 2 mg filmtabletta

Világoszöld, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „2” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 3 mg filmtabletta

Világoslila, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „3” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 4 mg filmtabletta

Fehér, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmtabletta, egyik oldalán „BRX” és „4” mélynyomású jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az RXULTI a schizophrenia kezelésére javallott felnőtteknél és 13 éves vagy idősebb serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A brexpiprazol javasolt kezdő adagja naponta egyszer 1 mg az 1. naptól a 4. napig.

A beteg által adott klinikai válasz és a tolerálhatóság alapján a brexpiprazol adagja naponta egyszer 2 mg-ra titrálható az 5. naptól a 7. napig, majd 4 mg-ra a 8. napon.

A javasolt cél-dózistartomány 2 mg és 4 mg között van, naponta egyszer. A javasolt legnagyobb napi adag 4 mg.

Serdülők

A brexpiprazol javasolt kezdő adagja naponta egyszer 0,5 mg az 1. naptól a 4. napig.

A brexpiprazol adagját naponta egyszer 1 mg-ra kell titrálni az 5. naptól a 7. napig, majd 2 mg-ra a 8. napon. A heti adagemelés a klinikai válasz és a tolerálhatóság alapján 1 mg-os lépésekben történhet meg.

A javasolt cél-dózistartomány 2 mg és 4 mg között van, naponta egyszer. A javasolt legnagyobb napi adag 4 mg.

Áttérés más antipszichotikumokról brexpiprazolra

Más antipszichotikumokról brexpiprazolra való áttérés esetén fokozatos kereszttitrálást kell fontolóra venni, a brexpiprazol-kezelés megkezdése közben, a korábbi kezelés fokozatos leállításával.

Áttérés brexpiprazolról más antipszichotikumokra

Brexpiprazolról más antipszichotikumokra való áttérés esetén nincs szükség fokozatos keresztittrálásra. A brexpiprazol leállításkor az új antipszichotikum adása a legalacsonyabb dózisában elkezdhető. Figyelembe kell venni, hogy a brexpiprazol plazmakoncentrációja fokozatosan csökken, és 1 és 2 hét közötti időtartam alatt ürül ki teljesen.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A schizophrenia kezelése szempontjából a brexpiprazol biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ebben a populációban nem adható javaslat a legkisebb hatásos/biztonságos dózissra vonatkozóan.

Vesekárosodás

Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a javasolt legnagyobb dózist le kell csökkenteni naponta egyszer 3 mg-ra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh-pontszám ≥ 7) a javasolt legnagyobb dózist le kell csökkenteni naponta egyszer 3 mg-ra (lásd 5.2 pont).

Lassú CYP2D6-metabolizálók

Az adagot a javasolt dózis felére kell csökkenteni ismertén lassú CYP2D6-metabolizáló betegeknél. Az adagot tovább kell csökkenteni a javasolt dózis negyedére olyan, ismertén lassú CYP2D6-metabolizáló betegeknél, akik egyidejűleg erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokat szednek (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Dózismódosítások kölcsönhatások miatt

A dózist módosítani kell azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A4-inhibitorokat/-induktorokat vagy erős CYP2D6-inhibitorokat szednek. Amikor a CYP3A4-inhibitor/-induktorok vagy CYP2D6-inhibitor alkalmazása befejeződik, lehet, hogy a brexpiprazol dózisát vissza kell állítani az egyidejűleg alkalmazott terápia elindítása előtt alkalmazott dózissra (lásd 4.5 pont). Amennyiben az RXULTI adagjának módosítása ellenére mellékhatások lépnek fel, át kell értékelni az RXULTI és a CYP2D6-, illetve CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazásának szükségességét.

1. táblázat: Az RXULTI adagjának módosításai lassú CYP2D6-metabolizáló betegeknél, valamint CYP-inhibitorok egyidejű alkalmazása esetén

Faktorok	Módosított adag
Lassú CYP2D6-metabolizálók	
Ismerten lassú CYP2D6-metabolizálók	A javasolt adag fele alkalmazandó
Erős/közepesen erős CYP3A4-inhibitorokat szedő, ismertén lassú CYP2D6-metabolizálók	A javasolt adag negyede alkalmazandó
CYP2D6-inhibitorokat és/vagy CYP3A4-inhibitorokat szedő betegek	
Erős CYP2D6-inhibitorok	A javasolt adag fele alkalmazandó
Erős CYP3A4-inhibitorok	A javasolt adag fele alkalmazandó
Erős/közepesen erős CYP2D6-inhibitorok erős/közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal együtt	A javasolt adag negyede alkalmazandó

Erős CYP3A4-induktorokat szedő betegek

Ha stabilizált brexpiprazol-kezelésben részesülő betegnél a brexpiprazolt erős CYP3A4-induktorral (pl. rifampicinnel) egyidejűleg alkalmazzák, akkor a brexpiprazol napi adagját 1 és 2 hét közötti időszak alatt lépésekben fel kell titrálni a javasolt adag kétszeresére. Ezt követően, ha a klinikai válasz

alapján további dózismódosítás szükséges, a dózist tovább lehet emelni a javasolt napi adag legfeljebb háromszorosára. A napi adag nem haladhatja meg a 12 mg-ot, ha a brexpiprazolt erős CYP3A4-induktorokkal egyidejűleg alkalmazzák. A brexpiprazol adagját lehetőség szerint meg kell felelni, és naponta kétszer egy-egy fél adagot kell bevenni, mivel napi egyszeri bevétel esetén nagy az ingadozás a legmagasabb és a legalacsonyabb szint között (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-induktorok az idő függvényében fejtik ki a hatásukat, és a bevezetésük után legalább 2 hét eltelhet, mire eléri a maximális hatásukat. Ezzel szemben, a leállításuk után a CYP3A4-indukció csökkenése legalább 2 hetet vehet igénybe.

Gyermekek és serdülők

A brexpiprazol biztonságosságát és hatásosságát 13 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

A filmtabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az antipszichotikus kezelés ideje alatt a beteg klinikai állapotának javulása több napot, illetve néhány hetet is igénybe vehet. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az egész időszakban.

Öngyilkossági gondolatok és viselkedés

Az öngyilkos magatartás előfordulása a pszichotikus betegségek és a hangulati zavarok velejárója, és néhány esetben röviddel az antipszichotikum-kezelés – beleértve a brexpiprazol-kezelést is – megkezdése vagy a kezelésváltás után számoltak be róla (lásd 4.8 pont). A nagy kockázatú betegek antipszichotikus kezelését szoros felügyelet mellett kell végezni.

Kardiovaszkuláris rendellenességek

A brexpiprazolt nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében myocardialis infarctus/ischaemiás szívbetegség vagy klinikailag jelentős kardiovaszkuláris betegség szerepel, mivel ilyen betegek nem vehettek részt klinikai vizsgálatokban.

A brexpiprazol óvatosan alkalmazandó ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek kezelése során (ha a kórtörténetben myocardialis infarctus vagy ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség vagy ingerületvezetési zavar szerepel), cerebrovaszkuláris betegségben, olyan állapotokban, amelyek hajlamossá tehetik a betegeket a vérnyomáscsökkenésre (dehydratio, hypovolaemia és kezelés antihipertenzív gyógyszerekkel) vagy hipertensio esetén, beleértve az akcelerált vagy malignus hipertenziót is.

A QT-szakasz megnyúlása

Antipszichotikumokkal kezelt betegeknél megnyúlt QT-távolság alakulhat ki. Klinikai vizsgálatokban csak néhány esetben számoltak be nem súlyos megnyúlt QT-távolságról brexpiprazol alkalmazása mellett. Körültekintéssel kell eljárni a brexpiprazol felírásakor az olyan betegek számára, akiknek a kórtörténetében ismert kardiovaszkuláris betegség szerepel, a családi kórtörténetében megnyúlt QT-távolság vagy elektrolit-háztartási zavar szerepel, vagy olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén, amelyek vélhetően megnyúlt QT-távolságot idéznek elő (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Vénás thromboembolia

Antipszichotikus gyógyszerekkel összefüggésben vénás thromboemboliás (VTE) esetekről számoltak be. Mivel az antipszichotikumokkal kezelt betegeknél gyakran észlelhetők a VTE szerzett kockázati

tényezői, a brexpiprazol-kezelés előtt és alatt a VTE minden lehetséges kockázatát azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

Orthostaticus hypotensio és syncope

Az orthostaticus hypotensióval társuló mellékhatások lehetnek: szédülés, megszállás és tachycardia. Általában ezek a kockázatok az antipszichotikumok kezelés elején és a dózisemelés ideje alatt a legnagyobbak. Fokozott a kockázat, hogy ezek a mellékhatások, illetve hypotensio szövődményei lépnek fel olyan betegeknél (pl. időseknél), akiknél a következők állnak fenn: dehydratio, hypovolaemia, antihipertenzív gyógyszeres kezelés, kardiovaszkuláris betegség (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus, ischaemia vagy ingerületvezetési zavarok) a kórtörténetben, cerebrovaszkuláris betegség a kórtörténetben. Ugyanez érvényes azokra a betegekre is, akik korábban nem részesültek antipszichotikus kezelésben. Ilyen betegeknél fontolóra kell venni kisebb kezdő adag alkalmazását és lassúbb titrálást, valamint monitorozni kell az ortosztatikus vitális paramétereket (lásd 4.2 pont).

Malignus neuroleptikus syndroma (MNS)

Az antipszichotikus, köztük brexpiprazol-kezeléssel kapcsolatban beszámoltak a malignus neuroleptikus syndromának (MNS) nevezett, potenciálisan halálos tünetegyüttesről (lásd 4.8 pont). Az MNS-re jellemző klinikai tünetek: rendkívül magas láz, izommerevség, megváltozott tudatállapot, vegetatív labilitás (szabálytalan pulzus vagy vérnyomás-ingadozás, tachycardia, verejtékezés és szívritmuszavar). További tünetek lehetnek még: emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint, myoglobinuria (rhabdomyolysis) és akut veseelégtelenség. Ha a betegnél MNS-re utaló tünetek alakulnak ki, vagy ismeretlen eredetű magas láz jelentkezik az MNS további klinikai megnyilvánulásai nélkül, a brexpiprazol adását azonnal le kell állítani.

Extrapiramidális tünetek (EPS)

Az extrapiramidális tünetek (köztük akut dysztónia) az antipszichotikumok csoportjába tartozó gyógyszerek ismert mellékhatásai. A brexpiprazolt óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében ismert EPS szerepel.

Tardív dyskinesia

Antipszichotikumokkal kezelt betegeknél potenciálisan irreverzibilis, akaratlan, dyskinesias mozgásokkal járó szindróma jelentkezhet. Noha ennek a szindrómának a prevalenciája az idősek, főként idős nők körében a legmagasabb, a prevalenciára vonatkozó becslések alapján lehetetlen megjósolni, hogy a szindróma mely betegeknél alakulhat ki. Ha tardív dyskinesia okozta panaszok és tünetek jelentkeznek a brexpiprazollal kezelt betegnél, a dózis csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését kell mérlegelni. Ezek a tünetek átmenetileg súlyosbodhatnak, illetve még a terápia abbahagyása után is felléphetnek.

Cerebrovaszkuláris mellékhatások

Idős, demens betegeken bizonyos antipszichotikumokkal végzett, placebokontrollos vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal jelentkeztek cerebrovaszkuláris mellékhatások (agyi érkatasztrófák és tranziens ischaemiás rohamok) és halálesetek is, mint placebóval kezelt vizsgálati alanyoknál.

Dementiához társuló psychosisban szenvedő idős betegek

A brexpiprazolt nem vizsgálták idős, demens betegeknél, és az ösztimortalitás fokozott kockázata miatt a készítmény nem javasolt idős, demens betegek kezelésére.

Hyperglycaemia és diabetes mellitus

Néhány esetben extrém mértéket elérő hyperglycaemia, és ezzel összefüggésbe hozható ketoacidosis vagy hyperosmolaris kóma, illetve haláleset előfordulását jelentették atípusos antipszichotikumokkal kezelt betegeknél. A súlyos komplikációkra hajlamosító rizikófaktorok közt szerepel az elhízás és a családi kórtörténetben előforduló diabetes.

Antipszichotikumokkal – köztük brexpiprazollal – kezelt betegeknél figyelni kell a hyperglycaemia okozta esetleges panaszokat és tüneteket (például polydipsia, polyuria, polyphagia és gyengeség). Az antipszichotikus kezelés megkezdése előtt vagy közvetlenül utána meg kell mérni az éhomi plazmaglükózszintet. Hosszú távú kezelés során a plazmaglükóz szintjének rendszeres mérésével ellenőrizni kell, hogy a glükózérték esetleg rosszabbodik-e.

Testtömeg-növekedés és dyslipidaemia

Antipszichotikumok – köztük a brexpiprazol – metabolikus változásokkal, például testtömeg-növekedéssel és dyslipidaemiával társulnak. A testtömeg-növekedés nagyobb gyakoriságát figyelték meg a brexpiprazol-kezelés hosszabb időtartamú alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A kezelés kezdetekor ellenőrizni kell a lipidprofilot. A kezelés kezdetén és annak ideje alatt a testtömeg és a lipidprofil klinikai monitorozása javasolt.

Görcsrohamok

Mint minden antipszichotikumot, a brexpiprazolt is körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében görcsroham vagy a rohamküszöböt esetlegesen csökkentő egyéb betegség szerepel. A brexpiprazol alkalmazása során görcsrohamokról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Testhőmérséklet-szabályozás

Antipszichotikumoknak tulajdonították, hogy zavar lépett fel a test maghőmérséklet-csökkentő képességében. Megfelelő körültekintéssel kell eljárni a brexpiprazol felírásakor olyan betegek számára, akiknél a test maghőmérsékletének emelkedéséhez esetlegesen hozzájáruló állapotok állnak fenn, pl. megerőltető testedzés, rendkívüli hőmérsékletnek való kitettség, egyidejű kezelés antikolinerg hatású gyógyszerekkel vagy dehydratio lehetősége.

Dysphagia

Antipszichotikumok alkalmazása elégtelen nyelőcső-motilitással és aspirációval járt. A brexpiprazolt óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az aspirációs pneumonia kockázata.

Az impulzuskontroll zavarai

Az impulzuskontroll zavarait, köztük szerencsejáték-betegséget jelentettek brexpiprazollal kezelt betegeknél. A betegek fokozott késztetést érezhetnek, különösen a szerencsejátékra, valamint azt, hogy a brexpiprazol szedése alatt képtelenek kontrollálni ezeket a késztetéseket. A jelentett további késztetések között szerepel: kényszeres szexuális viselkedés, kényszeres vásárlás, falási roham, valamint más impulzív és kompulzív magatartásmódok. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében az impulzuskontroll zavarai szerepelnek, nagyobb lehet a kockázat, és gondosan figyelemmel kell kísérni őket. Mivel a betegek esetleg nem ismerik fel, hogy ezek a magatartások abnormálisak, fontos, hogy a gyógyszert felíró orvos kifejezetten rákérdezzen a betegnél vagy gondozójánál a brexpiprazol-kezelés folyamán kialakuló új vagy fokozódó impulzuskontroll-zavarra vagy más kényszeres viselkedésre. Megjegyzendő, hogy az impulzuskontrollal kapcsolatos tünetek összefügghetnek az alapbetegséggel; ugyanakkor néhány esetben beszámoltak arról, hogy a késztetések megszűntek, amikor a dózist csökkentették vagy a gyógyszer alkalmazását abbahagyták. A fel nem ismert kényszeres viselkedés eredményeként a beteg kárt tehet magában vagy másokban. Vegye fontolóra a dózis csökkentését vagy a gyógyszer alkalmazásának leállítását, ha a brexpiprazol szedésének ideje alatt a betegnél ilyen késztetések alakulnak ki (lásd 4.8 pont).

Leukopenia, neutropenia és agranulocitosis

Antipszichotikumos kezelés során leukopeniáról, neutropeniáról és agranulocitosisról számoltak be (halálesetekről is). A leukopenia/neutropenia lehetséges kockázati tényezői közé tartozik a korábbi fennálló alacsony fehérvérsejtszám, valamint a gyógyszer okozta leukopenia/neutropenia a kórtörténetben. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban a fehérvérsejtszám alacsony volt, illetve akiknek a kórtörténetében gyógyszer okozta leukopenia/neutropenia szerepel, gyakran kell ellenőrizni a teljes vérképet a terápia első néhány hónapjában, és a brexpiprazol alkalmazását le kell állítani a fehérvérsejtszám csökkenésének első jelére, ha egyéb kiváltó tényezők nem állnak fenn. Neutropeniás betegeknél körültekintően monitorozni kell a láz vagy fertőzések okozta egyéb panaszok és tünetek esetleges jelenlétét, és azonnal kezelésben kell részesíteni őket, ha ilyen panaszok vagy tünetek előfordulnak. Súlyos neutropenia (abszolút neutrofilszám $< 1000/\text{mm}^3$) esetén a brexpiprazol alkalmazását le kell állítani, és a fehérvérsejtszám rendszeres ellenőrzése szükséges a beteg felépüléséig.

Prolaktin

A brexpiprazol a prolaktinszint emelkedését okozhatja. A prolaktinszintnek a brexpiprazol-kezeléssel

összefüggő emelkedése általában enyhe fokú, és a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt csökkenhet, azonban néhány, nem gyakori esetben a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt is fennmaradhat (lásd 4.8 pont).

Laktóz

Az RXULTI filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz-felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A brexipirazolt döntően a CYP3A4 és a CYP2D6 metabolizálja.

Egyéb gyógyszerek lehetséges hatásai a brexipirazolra

CYP3A4-inhibitorok

Ketokonazol – egy erős CYP3A4-inhibitor – (200 mg naponta kétszer 7 napon keresztül) és szájon át alkalmazott egyetlen 2 mg-os dózis brexipirazol együtt adásakor a brexipirazol AUC-értéke 97%-kal emelkedett, a C_{max} -értéke pedig nem változott. A kölcsönhatás-vizsgálatok eredményei alapján a brexipirazol dózisának megfelezése javasolt abban az esetben, ha egyidejűleg alkalmazzák erős CYP3A4-inhibitorokkal (itakonazol, ketokonazol, ritonavir és klaritromicin).

CYP3A4-induktorok

Rifampicin – egy erős CYP3A4-induktor – (600 mg naponta kétszer 12 napon keresztül) és szájon át alkalmazott egyetlen 4 mg-os dózis brexipirazol együtt adásának következtében a brexipirazol C_{max} - és AUC-értéke kb. 31%-kal, illetve 73%-kal csökkent. Brexipirazol és erős CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, rifampicin, közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor a brexipirazol előírt teljes napi adagját a javasolt napi adag körülbelül háromszorosára kell emelni. A CYP3A4-induktorokkal együtt napi egyszeri adagban adott brexipirazol nagy ingadozást eredményez a legmagasabb és a legalacsonyabb plazmakoncentráció között (lásd 4.2 pont).

CYP2D6-inhibitorok

Szájon át alkalmazott egyetlen 2 mg-os dózis brexipirazol és kinidin (324 mg naponta 7 napon keresztül) – egy erős CYP2D6-inhibitor – együtt adásakor a brexipirazol AUC-értéke 94%-kal emelkedett, a C_{max} -értéke pedig nem változott. A kölcsönhatás-vizsgálatok eredményei alapján a brexipirazol dózisának megfelezése javasolt abban az esetben, ha egyidejűleg alkalmazzák erős CYP2D6-inhibitorokkal (kinidin, paroxetin és fluoxetin).

A populációs farmakokinetikai elemzésből származó becslések alapján azoknál az extenzív CYP2D6-metabolizálóknál, akik egyaránt kapnak CYP3A4- és CYP2D6-inhibitorokat, illetve azoknál a lassú CYP2D6-metabolizálóknál, akik erős CYP3A4-inhibitorokat kapnak, a brexipirazol koncentrációja kb. a 4 és 5-szöröse közötti értékre emelkedik, és ezeknél a betegeknél az adagot ajánlott a negyedére csökkenteni (lásd 4.2 pont).

A brexipirazol lehetséges hatása más gyógyszerekre

In vitro vizsgálatok eredményei alapján a brexipirazol valószínűleg nem okoz klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat a citokróm P450 enzimek által metabolizált gyógyszerekkel. A brexipirazol nincs hatással az emlőrákrezisztens protein transzporter (BCRP) és P-glikoprotein (P-gp) transzporter szubsztrát gyógyszerek felszívódására.

Fokozott óvatosság szükséges, ha brexipirazolt olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, melyekről ismert, hogy megnyúlt QT-távolságot (pl. moxifloxacin) vagy elektrolit-háztartási zavart (pl. diuretikumok, köztük furoszemid, bendroflumetiazid) okoznak.

Brexipirazol és a kreatin-foszfokináz (CPK) szintjét ismertén növelő gyógyszerek, például sztatinok, így szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor figyelembe kell venni a lehetséges additív hatást, amely

együtt jár a CPK-szintjének a brexpiprazol által előidézett emelkedésével.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Jelenleg nincsenek információk a brexpiprazol farmakodinámiás kölcsönhatásairól. Más gyógyszerekkel egyidejűleg csak gondos mérlegelést követően rendelhető. A brexpiprazol elsődleges központi idegrendszeri hatásai miatt óvatosság szükséges, ha a brexpiprazolt alkohollal vagy más központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel, pl. opiátokkal, köztük kodeinnel vagy morfinnal kombinációban alkalmazzák (lásd 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A brexpiprazol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A brexpiprazol alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (így brexpiprazolnak) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, hypertensio, hypotensio, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség és táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülöttestet gondosan monitorozni kell.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a brexpiprazol / a brexpiprazol metabolitjai kiválasztódik / kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok a brexpiprazol / a brexpiprazol metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe patkányoknál (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A brexpiprazol alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A brexpiprazol humán termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek a termékenység csökkenését igazolták nőstényeknél (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Lehetséges idegrendszeri hatásai (például sedatio és szédülés) miatt a brexpiprazol enyhén vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezek gyakori mellékhatások (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások felnőtteknél az akathisia (5,6%) és a testtömeg-növekedés (3,9%) voltak, serdülőknél pedig a hányinger (6,4%), az aluszékonyság (4,5%) és az akathisia (3,6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A brexpiprazollal összefüggésbe hozott mellékhatások előfordulási arányát az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázat a vonatkozó terápiás dózissal (2 mg és 4 mg között) felnőttek körében végzett 2. és 3. fázisú, rövid távú, placebokontrollos vizsgálatokban és a a vonatkozó terápiás

dózisokkal (1 mg és 4 mg között) gyermekek és serdülők körében végzett 3. fázisú, rövid távú, placebokontrollos vizsgálatokban jelentett mellékhatások alapján készült.

A gyógyszer okozta mellékhatások szervrendszer és gyakoriság alapján vannak felsorolva; nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között); nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között); ritka ($\geq 1/10\,000$ és $< 1/1000$ között), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Kiütés	Angiooedema Urticaria Arcduzzadás	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-növekedés		
Pszichiátriai kórképek			Öngyilkossági kísérlet Suicid gondolatok	Szerencsejáték-betegség Impulzív viselkedés Falási roham Kényszeres vásárlás Kényszeres szexuális viselkedés
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Akathisia Szédülés Tremor Somnolentia ¹	Parkinsonismus	Görcsrohamok Malignus neuroleptikus syndroma (MNS)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon
Érbetegségek és tünetek			Vénás thromboembolisatio (beleértve a pulmonalis embolisatiót és a mélyvénás thrombosis is) Orthostaticus hypotensio	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés Hányinger Gyomortáji fájdalom	Szuvas fog Flatulentia	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás Végtagfájdalom	Myalgia	Rhabdomyolysis
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek				Újszülöttkori gyógyszerelvási szindróma (lásd 4.6 pont)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett prolaktinszint a vérben ²	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben	Emelkedett vérnyomás Emelkedett trigliceridszint a vérben Emelkedett hepatikus enzimszintek	

¹ Beleértve a sedatiót és a hypersomniát

² A vér prolaktinszintjének emelkedését a következő kritérium alapján kell kategorizálni: potenciálisan klinikailag releváns (PCR) > 1 × a normálérték felső határa (ULN).

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Felnőttek

Extrapiramidális tünetek (EPS):

Az EPS-szel összefüggő mellékhatások közül leggyakrabban akathisiáról számoltak be a naponta 2 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazollal kezelt csoportban (5,6%), a placebocsoportban megfigyelt 4,5%-kal szemben; ezt követte a remegés (2,7%), a placebocsoportban megfigyelt 1,2%-kal szemben. A rövid távú, kontrollált vizsgálatokban jelentett, EPS-szel összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága: dyskinesia (0,4%), extrapiramidális zavar (1,8%) és parkinsonizmus (0,4%). Fix dózisokkal végzett vizsgálatokban akathisiáról az esetek 3,4%-ában, 5%-ában, 7,1%-ában és 5,6%-ában számoltak be a napi 1 mg, napi 2 mg, napi 4 mg dózissal kezelt csoportokban, illetve a placebocsoportban. Lásd 4.4 pont.

Akathisia

Fix dózissal végzett vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az akathisia tekintetében dózis-válasz összefüggés áll fenn a brexpiprazollal kezelt betegeknél, vagyis magasabb dózisoknál az akathisia előfordulása is gyakoribb. Az akathisia előfordulási gyakorisága a napi 1 mg, napi 2 mg és napi 4 mg brexpiprazol dózist kapó csoportokban 3,0%, 4,6%, illetve 6,5% volt, a placebocsoport betegeinél megfigyelt 5,5%-kal szemben.

A rövid távú, kontrollos vizsgálatokban az akathisia előfordulási gyakorisága (5,4%) hasonló volt, mint a hosszú távú, nyílt vizsgálatokban (5,7%).

Öngyilkos magatartás

Rövid távú, kontrollos vizsgálatokban öngyilkos magatartással összefüggő, a kezelés által kiváltott nemkívánatos eseményeket (TEAE-k) jelentettek 8 betegnél (0,5%, 2 súlyos esemény, 1 esemény a kezelés leállításához vezetett) a brexpiprazol-kezelési csoportokban, illetve 3 betegnél (0,4%, nem súlyos) a placebocsoportban. Hosszú távú, nyílt vizsgálatokban 23 betegnél (1,6%) számoltak be öngyilkos magatartással összefüggő TEAE-kről. A schizophrenia kezelésére szánt brexpiprazol klinikai fejlesztési programjában összesen egy haláleset történt öngyilkosság miatt, amelyet a vizsgáló nem minősített a vizsgálati készítménnyel összefüggőnek. A forgalomba hozatal után beszámoltak elkövetett öngyilkosság és öngyilkossági kísérletek spontán eseteiről. Lásd 4.4 pont.

Megnyúlt QT-távolság

A brexpiprazol rövid távú, kontrollos vizsgálataiban 3 esetben jelentettek megnyúlt QT-távolsággal összefüggő TEAE-t a 2 mg és 4 mg közötti dózist kapó csoportban (0,3%), szemben a placebót kapó betegeknel jelentett 3 TEAE-vel (0,5%). A hosszú távú vizsgálatokban a TEAE-k előfordulási gyakorisága hasonló volt ahhoz, mint amit a rövid távú vizsgálatokban figyeltek meg.

A terápiás dózisban (4 mg) és az azt meghaladó dózisban (12 mg) adott brexpiprazol által a QT-távolságra kifejtett hatásokat schizophreniás vagy schizoaffectiv zavaros betegeknel értékelték egy randomizált, kettős vak, placebo- és pozitív kontrollos (moxifloxacin), párhuzamos csoportos vizsgálatban (száma: 331 10 242). A vizsgálatban végzett alcsoportelemzések eredményei arra utaltak, hogy a QTc-távolság megnyúlása nagyobb mértékű volt nőknél, mint férfiaknál (lásd 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Testtömeg-növekedés

Rövid távú, kontrollos vizsgálatokban a klinikailag jelentős testtömeg-növekedésen ($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a kiinduláshoz képest) átesett betegek aránya 9,1% volt a napi 2 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazollal kezelt csoportban, illetve 3,8% a placebocsoportban.

A hosszú távú, nyílt vizsgálatban a klinikailag jelentős testtömeg-növekedésen ($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) átesett betegek aránya bármelyik viziten 20,7% volt, és a betegek 0,4%-a abbahagyta a kezelést testtömeg-növekedés miatt. Azoknál a betegeknel, akiknél a kiinduláshoz képest $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés következett be, a testtömeg az idő múlásával növekedett, és az átlagos testtömeg-növekedés elérte a 10,2 kg-ot az 52. hétre. A hosszú távú, nyílt vizsgálat brexpiprazol-csoportjában a testtömeg átlagos változása összességében 2,1 kg volt az 52. héten. Lásd 4.4 pont.

Prolaktin

A vér prolaktinszintjében bekövetkezett emelkedés előfordulási gyakorisága 0,9% volt a 2 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazollal kezelt csoportban, illetve 0,5% a placebocsoportban rövid távú, kontrollos vizsgálatokban. A prolaktinszint emelkedésének nagyobb gyakoriságát figyelték meg nőknél (1,5%), mint férfiaknál (0,60%) rövid távú vizsgálatokban. Emellett, a $> 1 \times$ a normálérték felső határa prolaktinszint-emelkedés nőknél a 2 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazol-csoportban 13,7%, a placebocsoportban 6,4%, férfiaknál pedig 11,1%, illetve 10,3% volt. Lásd 4.4 pont.

Malignus neuroleptikus syndroma

A brexpiprazollal kapcsolatban beszámoltak a malignus neuroleptikus syndromának (MNS) nevezett, potenciálisan halálos tünetegyüttesről (lásd 4.4 pont).

Hányinger

A hányinger előfordulási gyakorisága a 2 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazolt kapó csoportban összességében 2,3% volt a rövid távú kontrollos vizsgálatokkal, a placebocsoportban megfigyelt 2,0%-kal szemben; a hányás előfordulási gyakorisága 1,0% volt a brexpiprazollal kezelt csoportban, illetve 1,2% a placebocsoportban.

A nemek közötti különbségeket illetően, a hányinger nagyobb gyakoriságát figyelték még nőknél a férfiakhoz képest (4,8%, illetve 2,8%), ugyanígy a hányás nagyobb gyakoriságát nőknél a férfiakhoz képest (4,6%, illetve 1,4%) a rövid távú vizsgálatokban brexpiprazollal kezelt betegek körében. A placebót kapó betegeket illetően, a hányinger gyakorisága 2,8% volt férfiaknál, illetve 3,2% nőknél, a

hányás gyakorisága pedig 3,0% férfiaknál, illetve 2,6% nőknél (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Schizophrenia 13 éves vagy idősebb serdülőknél

Serdülőknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan hasonló a felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Extrapiramidális tünetek (EPS)

A rövid távú vizsgálatokban leggyakrabban jelentett, EPS-szel összefüggő mellékhatás az akathisia volt, a naponta 1 mg és 4 mg közötti dózisu brexpiprazollal kezelt csoportban (3,6%) szemben a placebocsoportban jelentett 2,9%-kal. A gyermekgyógyászati betegeknél végzett rövid távú, kontrollos vizsgálatokban jelentett egyéb EPS-hez kapcsolódó mellékhatások előfordulási gyakorisága az izommerevség (0,9%), a hipokinézia (0,9%) és a remegés (0,9%) volt.

Akathisia

Egy rövid távú, randomizált, kettős vak vizsgálatban az akathisia előfordulási gyakorisága a brexpiprazollal kezelt serdülőknél 3,6% volt szemben a placebóval kezelt betegeknél jelentett 2,9%-kal.

A folyamatban lévő hosszú távú, nyílt vizsgálatban az akathisia előfordulási gyakorisága 5,1% volt. Lásd 4.4 pont.

Öngyilkos magatartás

Rövid távú, kontrollos vizsgálatokban öngyilkos magatartással összefüggő, kezelés által kiváltott nemkívánatos eseményt (TEAE) 1 betegnél jelentettek a brexpiprazol-kezelési csoportban (0,9%, nem súlyos esemény), illetve egyetlen betegnél sem jelentették a placebocsoportban. Egy hosszú távú, nyílt vizsgálatban 8 betegnél (2,7%) számoltak be öngyilkos magatartással összefüggő TEAE-kről.

Lásd 4.4 pont.

Megnyúlt QT-távolság

A serdülők körében végzett schizophrenia vizsgálatok során nem jelentettek megnyúlt QT-megnyúlással összefüggő TEAE-ket. A serdülő populációban megfigyelt biztonságossági profil összességében hasonlóan tekintendő a felnőtt populációban megfigyelthez (lásd 4.4 pont)

Testtömeg-növekedés

Rövid távú, kontrollos vizsgálatokban a klinikailag jelentős testtömeg-növekedést ($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a kiinduláshoz képest) tapasztaló betegek aránya 8,2% volt a brexpiprazollal kezelt csoportban, illetve 4,9% a placebocsoportban. Az átlagos testtömeg-növekedés a kiinduláshoz képest az utolsó vizitig 0,8 kg volt a brexpiprazollal, illetve 0,0 kg a placebóval kezelt betegeknél. A normális növekedéshez való igazodás érdekében z-pontszámokat származtattak (standard deviációban [SD] mérve), amelyek a gyermekek és serdülők természetes növekedését normalizálják az életkorban és nemben illeszkedő populációs standardokkal való összehasonlítással. A z-pontszám $< 0,5$ SD értékű változása nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak. Ebben a vizsgálatban a brexpiprazollal és a placebóval kezelt csoportokban nem volt megfigyelhető változás az átlagos z-pontszámokban a kiindulási értéktől kezdve az utolsó vizitig. A brexpiprazolt kapó betegek 4,5%-ánál és a placebót kapó betegek 3,9%-ánál a kiindulási értékhez képest legalább 0,5 SD-vel nőtt az életkor és nem szerint korrigált testtömeg z-pontszám. A brexpiprazol-csoportban a betegek 1,7%-ánál jelentettek testtömeg-növekedéssel járó TEAE-ket, míg a placebocsoportban a betegek 3,4%-ánál. Lásd 4.4 pont.

A hosszú távú, nyílt vizsgálatban klinikailag jelentős testtömeg-növekedést ($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) tapasztaló betegek aránya bármelyik viziten 44,6% volt a brexpiprazollal kezelt csoportban. A z-pontszám átlagos változása a kiindulástól az utolsó vizitig 0,10 SD volt a testtömeg esetében, míg a betegek 20%-ánál az életkorral és nemmel korrigált testtömeg z-pontszám legalább 0,5 SD-vel nőtt a kiindulási értékhez képest. A testtömeg-növekedéssel kapcsolatos TEAE-ket a betegek 11,5%-ánál figyeltek meg, míg a testtömeg-növekedéssel kapcsolatos egyéb TEAE-ket, mint például a BMI és a derékkörfogot növekedését egy betegnél jelentették.

Prolaktin

A rövid távú vizsgálatban nem számoltak be prolaktinszint-emelkedéssel összefüggő kezelés által kiváltott nemkívánatos eseményekről. A 2 mg-4 mg közötti dózisu brexpiprazollal kezelt csoportban a $>1 \times \text{ULN}$ prolaktinszint emelkedésének gyakorisága nőknél 26,8%, *szemben* a placebocsoport 6,3%-ával, és férfiaknál 24,5% volt *szemben* a placebocsoport 6%-ával. A hosszú távú vizsgálatokban a betegek 1,7%-a számolt be a vér prolaktinszintjének emelkedése miatti TEAE-kről, és a betegek 0,7%-a számolt be hyperprolactinaemia miatti TEAE-kről. Lásd 4.4 pont.

Malignus neuroleptikus syndroma

A serdülők körében végzett schizophrenia vizsgálatok során nem számoltak be malignus neuroleptikus syndromával (MNS) összefüggő TEAE-kről. A serdülő populációban megfigyelt biztonságossági profil összességében hasonlónak tekintendő a felnőtt populációban megfigyelthez (lásd 4.4 pont).

Hányinger

A serdülők körében végzett schizophrenia vizsgálatok során hányingerrel összefüggő TEAE-kről számoltak be. A serdülő populációban megfigyelt biztonságossági profil összességében hasonlónak tekintendő a felnőtt populációban megfigyelthez.

Somnolentia, beleértve a sedatiót és a hypersomniát is

A rövid távú vizsgálatokban a somnolentiával kapcsolatos TEAE-k (sedatio, somnolentia, hypersomnia) előfordulása 7,3% volt a brexpiprazol 2-4 mg-os csoportban, szemben a placebocsoport 6,7%-ával. Egy hosszú távú, nyílt vizsgálatban a somnolentiával kapcsolatos TEAE-k (sedatio, somnolentia, hypersomnia) előfordulása 11,9% volt. Ezek a TEAE-k enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás után közvetlenül hasznos lehet gyomormosás és hánytatószer alkalmazása. Túlادagolás után EKG-vizsgálatot kell végezni, és ha a QT-távolság megnyúlt, kardiológiai monitorozást kell elindítani.

Egyébként túlادagolás esetén a támogató kezelésre kell fektetni a hangsúlyt, biztosítani kell a szabad légutakat, az oxigénellátást és a légzést, és tüneti kezelést kell végezni. Szoros orvosi felügyelet és monitorozás folytatandó a beteg állapotának rendeződéséig.

Szájon át aktív szén és szorbit (50 g/240 ml) bevétele egy órával a brexpiprazol 2 mg-os orális dózisának lenyelése után, a brexpiprazol $C_{\max}$ - és AUC-értékét kb. 5–23%-kal, illetve 31–39%-kal csökkentette. Nincs elegendő információ azonban az aktív szén terápiás potenciáljáról a brexpiprazol túlادagolása esetén.

Noha nincs információ arról, hogy a hemodialízis milyen hatást fejt ki a brexpiprazol túlادagolásának kezelésében, nem valószínű, hogy hemodialízissel a túlادagolás hatékonyan kezelhető lenne, mivel a brexpiprazol jelentős mértékben kötődik plazmafehérjékhez.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszicholeptikumok, egyéb antipszichotikumok, ATC kód: N05AX16

Hatásmechanizmus

A brexpiprazol egy atípusos antipszichotikum. A feltételezések szerint a brexpiprazol farmakológiai tulajdonságait a szerotonin- és dopamin-rendszerekben egy modulátor hatás közvetíti, amelyben ötvöződik egy részleges agonista hatás a szerotonerg 5-HT_{1A}- és a dopaminerg D₂-receptoroknál, valamint egy antagonist hatás a szerotonerg 5-HT_{2A}-receptoroknál; az affinitások egyformán magasak mindezeknél a receptoroknál (K_i: 0,1 nM és 0,5 nM között). A brexpiprazol antagonist hatást mutat azoknál a noradrenerg $\alpha_{1B/2C}$ -receptoroknál is, amelyeknek az affinitása ugyanabban a szub-nanomoláris K_i-tartományban van (K_i: 0,2 nM és 0,6 nM között).

Farmakodinámiás hatások

Nem vizsgálták, hogy a genetikai eltérések milyen hatást gyakorolnak a farmakodinámiás válaszokra.

A QT-távolságra gyakorolt hatások

A brexpiprazol QT-távolságra gyakorolt hatásait skizofréniával vagy skizoaffektív zavarral diagnosztizált betegeknél vizsgálták. Az összesített elemzési eredmények alapján a brexpiprazol nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QT_c-távolságot terápiás dózisok és azt meghaladó dózisok (napi 4 mg; n = 62 vagy napi 12 mg; n = 53) adását követően, és nem figyeltek meg összefüggést a brexpiprazol koncentrációja és a QT_c-távolság megnyúlása között.

Az átfogó QT_c-vizsgálatban végzett alcsoportelemzések eredményei arra utaltak, hogy a QT_c-távolság megnyúlása nagyobb mértékű volt nőknél, mint férfiaknál. A napi 4 mg brexpiprazollal kezelt csoportban a QT_c-távolságban a kiinduláshoz képest bekövetkezett, placebóval kiigazított maximális átlagos változás 5,2 msec volt (90%-os KI: 1,5; 8,9) férfiaknál (n = 48), illetve 15,0 msec (90%-os KI: 7,7; 22,3) nőknél (n = 14) az adagolás után 6 órával. A napi 12 mg brexpiprazollal kezelt csoportban a QT_c-távolságban a kiinduláshoz képest bekövetkezett, placebóval kiigazított maximális átlagos változás 2,9 msec volt (90%-os KI: -1,2; 6,9) férfiaknál (n = 40) az adagolás után 12 órával, illetve 10,4 msec (90%-os KI: 2,7; 18,2) nőknél (n = 13) az adagolás után 24 órával. Mivel a vizsgálatba kevesebb nőbeteget vontak be, mint férfit, nem lehet határozott következtetéseket levonni.

Klinikai hatásosság

Felnőttek:

A schizophreniás felnőttek kezelésére szánt brexpiprazol hatásosságát és biztonságosságát két multinacionális és egy regionális (Japánban) vizsgálatban tanulmányozták 6 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fix dózissal végzett klinikai vizsgálatokban (1-es, 2-es és 3-as vizsgálat), egy multinacionális, 6 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, aktív referenciakészítményes (kvetiapin), rugalmas dózisokkal végzett klinikai vizsgálatban (4-es vizsgálat) és egy multinacionális, placebokontrollos, 52 hetes, a hatásosság fenntartását értékelő vizsgálatban (5-ös vizsgálat). A vizsgálatokba 2690, 18 év és 65 év közötti életkorú beteget vontak be.

Az 1-es, a 2-es és a 3-as vizsgálatban a brexpiprazolt a 4.2 pontban ismertetett módon titrálták: 1 mg 4 napig, majd 2 mg az 5 és 7. nap között. A 8. napon az adagot 4 mg-ra emelték egyes kezelési csoportokban.

Rövid távú vizsgálatok

A három fix dózisos, rövid távú vizsgálatban (1-es, 2-es és 3-as vizsgálat) a betegeket naponta egyszer 2 mg brexpiprazol-kezelésre, naponta egyszer 4 mg brexpiprazol-kezelésre vagy placebokezelésre randomizálták.

A 4-es vizsgálatban a naponta 2 mg és 4 mg közötti, rugalmas dózisban adott brexpiprazol hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték, valamint 400 mg és 800 mg közötti retard (XR) kvetiapint a tesztérzékenység szempontjából. A rövid távú vizsgálatokban az elsődleges hatásossági végpont a meghatározás szerint a kiindulástól a 6. hétig bekövetkezett átlagos változás volt a pozitív és negatív szindróma skála (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)

összpontszámában – ez a skála egy többtételű, öt tényezőből álló kérdőív a pozitív tünetek, a negatív tünetek, a rendezetlen gondolatok, a kontrollálatlan ellenséges magatartás/izgatottság és a szorongás/depresszió értékelésére.

Az 1-es, 2-es és 4-es vizsgálatban a fő másodlagos végpont a schizofrenia súlyosságáról a klinikus által alkotott összbemutató (Clinical Global Impression of Severity – CGI-S) volt, azaz a betegség súlyosságának klinikus általi, 7 pontból álló értékelése. A CGI-S-t mint másodlagos végpontot a 3-as és az 5-ös vizsgálatban is értékelték.

A brexpiprazol hatásait egy sor előre meghatározott másodlagos végpontnál is értékelték; a schizofrenia tüneteinek specifikus aspektusai (PANSS pozitív alskála pontszáma, PANSS negatív alskála pontszáma, PANSS izgatottság komponens [PEC] pontszáma, PANSS Marder tényezők pozitív, negatív, rendezetlen gondolatok, kontrollálatlan ellenséges magatartás/izgatottság és szorongás/depresszió), és a terápiás válaszok elemzése (a terápiás válasz meghatározása: a kiinduláshoz képest 30%-os javulás a PANSS-összpontszámában, vagy a CGI-I-pontszám 1 [nagyon sokat javult] vagy 2 [sokat javult]).

A hatásosságot az 1-es vizsgálatban igazolták a brexpiprazol napi 2 mg-os és napi 4 mg-os dózisa esetében egyaránt, majd ismételték a 2-es vizsgálatban csak a napi 4 mg-os dózist, illetve a 3-as vizsgálatban csak a napi 2 mg-os dózist esetében.

A rugalmas dózist alkalmazó 4-es vizsgálatban a 6. héten a brexpiprazol-kezelési csoport tagjai körében a PANSS-összpontszámában bekövetkezett változás számszerűleg nagyobb volt, mint a placebocsoport tagjai körében, noha a 6. héten a különbség nem érte el az elsődleges hatásossági elemzésre vonatkozóan meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,0560$; lásd 2. táblázat). Ugyanebben a vizsgálatban a retard kvetiapin aktív referenciakészítményt is alkalmazták a tesztérzékenység vizsgálata érdekében, placebótól elkülönítve.

2. táblázat: A skizofrénias betegeken végzett 6 hetes vizsgálatok elsődleges hatásossági eredményei

Vizsgálat	Kezelési csoport	n	Elsődleges hatásossági mutató: PANSS			
			Átlagos kiindulási pontszám (SD)	LS átlagos változás a kiindulástól képest (SE)	LS átlagos különbség ^{a,b} (95%-os KI)	p-érték
1	Brexpiprazol (2 mg/nap)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/nap)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/nap)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/nap)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/nap)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/nap)	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	Brexpiprazol (2 mg/nap és 4 mg/nap között)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560

	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--
--	---------	-----	------------------	------------------	----	----

SD standard deviáció

SE standard hiba

LS-átlag legkisebb négyzetek átlaga

KI konfidenciaintervallum

* placebónál statisztikailag jelentősen előnyösebb kezelés

a különbség (brexpiprazol mínusz placebo) a kiinduláshoz képest a 6. hétig a legkisebb négyzetek átlagában bekövetkezett változásban

b az egyes vizsgálatokhoz az LS átlagot, a 95%-os KI-t és a p-értéket az ismételt mérésekre felállított statisztikai módszerrel (mixed effects model of repeated measures – MMRM) számították ki a következőképpen: állandó hatásként a vizsgálóhelyet, a kezelést, a vizitet és a kezelés–vizit kölcsönhatást, míg kovariánsként a kiindulást és a kiindulás–vizit kölcsönhatást vették figyelembe. Strukturálatlan variancia–kovariancia mátrix struktúrát alkalmaztak.

Az elsődleges statisztikai elemzést az MMRM modell és véletlenszerű adathiány (Missing At Random – MAR) imputáció alkalmazásával végezték. A placeboalapú többszörös imputációt (PMI) alkalmazó érzékenységi elemzés eredményei összhangban voltak az elsődleges elemzés eredményeivel.

A (fő) másodlagos kimeneteli paraméterre és a további végpontokra vonatkozó eredmények alátámasztották az elsődleges végpontot.

Az 1-es vizsgálatban azt is kimutatták, hogy a fő másodlagos hatásossági mutatóban, azaz a CGI-S-pontszámban a 6. hétig statisztikailag jelentősen nagyobb javulás következett be a napi 2 mg és 4 mg közötti dózissal kezelt csoportban, mint a placebo csoportban. A tesztelési hierarchia miatt a CGI-S-pontszámban a napi 2 mg és 4 mg közötti dózis alkalmazása mellett egyaránt kimutatott nagyobb javulás csak a 2-es, 3-as és 4-es vizsgálat esetében minősíthető úgy, hogy alátámasztja az eredményeket (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A skizofréniás betegeken végzett 6 hetes vizsgálatok fő másodlagos hatásossági eredményei

Vizsgálat	Kezelési csoport	n	Fő másodlagos hatásossági mutató: CGI-S			
			Átlagos kiindulási pontszám (SD)	LS átlagos változás a kiindulástól képest (SE)	LS átlagos különbség ^a (95%-os KI)	p-érték
1	Brexpiprazol (2 mg/nap)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/nap)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/nap)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/nap)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/nap)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/nap)	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)	--	--

Vizsgálat	Kezelési csoport	n	Fő másodlagos hatásossági mutató: CGI-S			
			Átlagos kiindulási pontszám (SD)	LS átlagos változás a kiindulástól képest (SE)	LS átlagos különbség ^a (95%-os KI)	p-érték
4	Brexpiprazol* (2 mg/nap és 4 mg/nap között) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD standard deviáció

SE standard hiba

LS-átlag legkisebb négyzetek átlaga

KI konfidenciaintervallum

* placebónál statisztikailag jelentősen előnyösebb kezelés

a különbség (brexpiprazol mínusz placebo) a kiinduláshoz képest a 6. hétig a legkisebb négyzetek átlagában bekövetkezett változásban

b átlagos dózis: 3,5 mg/nap

Hatásosság fenntartását értékelő vizsgálat

Az 5-ös, hosszú távú vizsgálatban, amelynek a célja az volt, hogy igazolják a brexpiprazol hatásának fenntartását a schizophrenia közelgő relapszusáig eltelt idő eltolódásának értékelése alapján, a napi 1 mg és 4 mg közötti dózisú brexpiprazol-kezelésre reagáló skizofréniás betegeket 12 hét és 36 hét közötti időszakon keresztül stabilizálták, majd kettős vak módon randomizálták vagy a brexpiprazol stabilizáló dózisával végzett kezelés folytatására (n = 96), vagy placebokezelésre (n = 104) 52 hétig vagy a relapszus bekövetkeztéig.

A brexpiprazollal kezelt betegeknél a közelgő relapszusig eltelt idő elsődleges elemzése azt mutatta, hogy jelentősen hosszabb idő telik el a relapszusig, mint a placebót kapó betegeknél ($p < 0,0001$). Az 52. hétig a brexpiprazol (13,5%) 71%-kal csökkentette a közelgő relapszus kockázatát a placebóval összehasonlítva (38,5%). A stabilizálás ideje alatt a brexpiprazol hatására javultak a klinikai tünetek (a PANSS, CGI-S és CGI-I [kovariancia-elemzés (Analysis of Covariance – ANCOVA) és kezelés alatti utolsó megfigyelés alapján végzett elemzés (Last Observation Carried Forward – LOCF)] alapján) és a funkció (a funkció összértékelése (Global Assessment of Functioning – GAF) [ANCOVA LOCF] alapján). Ezeket a javulások fennmaradtak az 52 hetes kettős vak, fenntartási szakaszban a brexpiprazollal kezelt betegeknél, míg a placebóra randomizált betegeknél a PANSS-, CGI-S- és CGI-I-pontszámok, valamint a GAF-pontszámok [ANCOVA LOCF] romlása következett be). Placebóhoz képest a brexpiprazollal fenntartható volt a tünetek kontrollja és a funkció.

Gyermekek és serdülők

A brexpiprazol hatásosságát és biztonságosságát skizofréniában szenvedő gyermekgyógyászati betegek kezelése terén egy 6 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (6. vizsgálat) és egy folyamatban lévő hosszú távú, 24 hónapos nyílt vizsgálatban vizsgálták. A rövid távú vizsgálatban 110 beteget randomizáltak brexpiprazolra, 101 beteget aripiprazolra assay-érzékenység miatt, és 104 beteget placebo, átlagéletkoruk 15 év volt.

A rövid távú vizsgálatban (6. vizsgálat) a betegek vagy napi 2–4 mg brexpiprazolt, vagy napi 10–20 mg aripiprazolt, vagy placebót kaptak.

Az elsődleges hatásossági végpontot a pozitív és negatív szindróma skála (PANSS) összesített pontszámainak a kiindulástól a 6. hétig tartó átlagos változásaként határozták meg.

A napi 2–4 mg brexpiprazol és az aripiprazol statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a placebohoz képest a PANSS összpontszám kiinduláshoz viszonyított átlagos változásában.

A rugalmas 1–4 mg/nap brexpiprazol-dózisokkal végzett hosszú távú vizsgálatok időközi elemzései a tünetek fennartott javulását mutatták a kiindulástól a 24. hónapig a PANSS összesített pontszám esetében.

4. táblázat: A skizofréniás betegeken végzett 6 hetes vizsgálatok elsődleges hatásossági eredményei

Vizsgálat	Kezelési csoport	n	Elsődleges hatásossági mutató: PANSS			
			Átlagos kiindulási pontszám (SD)	LS átlagos változás a kiindulástól képest (SE)	LS átlagos különbség ^a (95%-os CI)	p-érték
6	Brexpiprazol (2 mg/nap - 4 mg/nap)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55; -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/nap - 20 mg/nap)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8; -2,21)	0,0032
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SD standard deviáció

SE standard hiba

LS-átlag legkisebb négyzetek átlaga

KI konfidenciaintervallum

* placebónál statisztikailag jelentősen előnyösebb kezelés

a különbség (brexpiprazol mínusz placebo) a kiinduláshoz képest a 6. hétig a legkisebb négyzetek átlagában bekövetkezett változásban

b A hatásossági minta azokat a kezelt betegeket tartalmazza, akiknek a PANSS teljes pontszámra vonatkozó kiindulási és legalább 1, a kiindulási értéket követő hatásossági értékelése megtörtént

Ezenkívül a farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzést a skizofréniában szenvedő serdülők és felnőttek közötti klinikai hatásossági adatok összehasonlítása szempontjából is támogatónak tekintették.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A brexpiprazol a tabletta bevétele után felszívódik. A plazmakoncentráció a csúcsertékét egyetlen dózis bevitelét követően 4,0 órán belül éri el; a tabletta gyógyszerforma abszolút orális biohasznosulása 95,1%. A brexpiprazol koncentrációja egyensúlyi állapotban az adagolást követő 10 nap és 12 nap közötti időszakon belül alakul ki. A 4 mg-os brexpiprazol tabletta bevétele szokványos zsírtartalmú étkezés közben nem befolyásolta jelentősen a brexpiprazol C_{max} - és

AUC-értékét. Naponta egy dózis egyszeri, illetve többszöri alkalmazása után a brexpiprazol expozíciós értékei ($C_{\max}$ és AUC) a bevett adaggal arányosan emelkednek. *In vivo* vizsgálatok alapján a brexpiprazol se nem szubsztrátja, se nem inhibitora az efflux-transzportereknek, például a multidrog-rezisztencia (MDR) 1- (P-gp) és BCRP-transzportereknek.

Eloszlás

Intravénás alkalmazás után a brexpiprazol eloszlási térfogata nagy ($1,56 \text{ l/ttkg} \pm 0,418 \text{ l/ttkg}$), ami extravaszkuláris eloszlásra utal. Plazmában a brexpiprazol nagymértékű (több mint 99%-os) fehérjekötődést mutat szérum albuminhoz és α_1 -sav-glikoproteinhez, és a fehérjekötődését nem befolyásolja vese- vagy májkárosodás. *In vitro* vizsgálatok eredményei alapján a brexpiprazol fehérjekötődését nem befolyásolja a warfarin, a diazepám és a digitoxin.

Biotranszformáció

Rekombináns humán citokróm P450-et alkalmazó *in vitro* metabolizmusvizsgálatok azt igazolták, hogy a brexpiprazol metabolizmusát főként a CYP3A4 és a CYP2D6 mediálja, aminek következtében oxidatív metabolitok keletkeznek. *In vitro* adatok alapján a brexpiprazol kismértékben gátol vagy egyáltalán nem gátol más CYP450 izoenzimeket. *In vivo* a brexpiprazol metabolizmusát elsősorban a CYP3A4 és a CYP2D6 mediálja, aminek következtében oxidatív metabolitok keletkeznek, de csak egy metabolit, nevezetesen a DM-3411 van jelen a plazmában több mint 10%-os plazmaexpozíció mellett.

Egyensúlyi állapotban a DM-3411 a brexpiprazol expozíciójának (AUC) 23,1% és 47,7%-át teszi ki plazmában. Megjegyzendő, hogy *in vivo* preklinikai vizsgálatok szerint a brexpiprazol klinikailag releváns plazmaexpozíció mellett a DM-3411 agyi expozíciós értékei a kimutatási határérték alatt voltak. Ennek megfelelően megállapítható, hogy a DM-3411 nem járul hozzá a brexpiprazol terápiás hatásaihoz.

Elimináció

[^{14}C]-vel jelzett brexpiprazol egyszeri, szájon át adását követően a vizeletben mért radioaktivitás kb. 24,6%, a székletben pedig kb. 46% volt. A brexpiprazol kevesebb mint 1%-a ürült változatlan formában a vizelettel, illetve a szájon át bevett adag mintegy 14%-a változatlan formában a széklettel. Naponta egyszeri alkalmazás után a brexpiprazol tabletta látszólagos orális kiürülése $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/óra/ttkg}$. Naponta egy dózis brexpiprazol többszöri, szájon át történő alkalmazása után a brexpiprazol és fő metabolitja, a DM-3411 terminális eliminációs felezési ideje 91,4 óra, illetve 85,7 óra.

Linearitás/nonlinearitás

A brexpiprazol farmakokinetikája dózisarányos és az idő függvényében nem változik egyetlen adag (0,2 mg és 8 mg között) és többszöri adag (0,5 mg és 4 mg között) naponta egyszeri alkalmazása után.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Életkor

Egyetlen adag brexpiprazol (2 mg) bevétele után az idős (65 évesnél idősebb) betegeknél a brexpiprazol szisztémás expozíciója ($C_{\max}$ és AUC) hasonló volt, mint a felnőtt (18 éves és 45 éves kor közötti) betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nemek közötti különbség

A populációs farmakokinetikai értékelés kimutatta, hogy a betegek neme statisztikailag szignifikáns kovariáns. A becslések szerint a brexpiprazol expozíciója (AUC) 25%-kal magasabb volt nőknél, mint férfiaknál (lásd 4.8 pont).

Rassz

Noha konkrét farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek, a populációs farmakokinetikai értékelés nem tárt fel rasszal összefüggő, klinikailag jelentős különbségekre utaló jeleket a brexpiprazol farmakokinetikájában.

CYP2D6 genotípus

Populációs farmakokinetikai értékelés alapján a lassú CYP2D6-metabolizáló betegeknél a brexpiprazol-expozíció 47%-kal nagyobb, mint az extenzív metabolizálóknál (lásd 4.2 pont).

Dohányzás

Humán májenzimeken végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a brexpiprazol nem szubsztrátja a CYP1A2-nek. Ennek megfelelően a dohányzás elvileg nincs hatással a brexpiprazol farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban ($CL_{cr} < 30$ ml/perc) szenvedő betegeknél ($n = 10$) a szájon át adott brexpiprazol (3 mg egyszeri dózis) AUC-értéke hasonló volt, mint az egészséges egyéneknél, azaz 68%-kal emelkedett, míg a C_{max} értéke változatlan volt. Közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance $CL_{cr} < 60$ ml/perc) szenvedő betegeknél a javasolt legnagyobb dózist naponta egyszer 3 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Különböző súlyossági fokú májkárosodásban (Child-Pugh-stádium: A, B és C) szenvedő betegeknél ($n = 22$) a szájon át adott brexpiprazol (2 mg egyszeri dózis) AUC-értéke hasonló volt, mint az egészséges egyéneknél, 24%-kal emelkedett enyhe májkárosodás, illetve 60%-kal közepesen súlyos májkárosodás esetén, illetve nem változott súlyos májkárosodás esetén. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-stádium: B és C) szenvedő betegeknél a javasolt legnagyobb dózist naponta egyszer 3 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Többszörös dózisos farmakokinetikai vizsgálatot (0,5, 1, 2, 3 vagy 4 mg/nap) végeztek 24 fő 13 és 17 év közötti gyermekgyógyászati betegen. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a brexpiprazol szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) serdülőknél (13–17 éves korig) hasonló volt a felnőtt betegeknél észlelthez a 0,5 és 4 mg közötti dózistartományban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és majmokon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a megfigyelt hatások főként a brexpiprazol túlzott mértékű farmakológiai aktivitásával függtek össze. A napi 4 mg legnagyobb javasolt humán dózis (Maximum Recommended Human Dose – MRHD) mellett mért $AUC_{0-24\ h}$ -érték alapján nem lehetett biztonságossági küszöbértékeket meghatározni sem nőstény, sem hím patkányoknál és majmoknál.

Kardiovaszkuláris toxicitás

Szájon át történő alkalmazást követően a brexpiprazol csökkentette a vérnyomást és megnyújtotta a QT-távolságot éber hím kutyán végzett biztonságossági farmakológiai vizsgálatban, hím és nőstény majmokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban, valamint hím és nőstény kutyákon végzett fiataalkori toxicitási vizsgálatban. A brexpiprazol által a vérnyomáscsökkenésre kifejtett hatást a perifériás vérerekben az α_1 -adrenoceptorok feltételezett blokádjának tulajdonítják.

Genotoxicitás, karcinogenitás

A brexpiprazol nem mutatott semmilyen genotoxikus potenciált *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban, klinikailag jelentős expozíciók mellett. A szájon át adott brexpiprazol nem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát egy hím és nőstény patkányokon, valamint hím egereken végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban, amelyben az MRHD legfeljebb 4,4-szeresét, illetve 3,1-szeresét

alkalmazták. Nőstény egereknél az emlőmirigy adenocarcinomájának és adenosquamosus karcinómájának, valamint az agyalapi mirigy elülső lebenye adenomájának nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg hasonló, sőt kisebb, klinikailag releváns expozíciók mellett: ezeket a prolaktin által közvetített endokrin tumorokat más antipszichotikumokkal kezelt rágsálóknál is megfigyelték, de a klinikai relevanciájuk nem ismert.

Reproduktív toxicitás

Szájon át végzett adagolást követően a brexpiprazol nem befolyásolta a hímek termékenységet patkányoknál, de meghosszabbította az ivari ciklusok közötti szünetet, és csökkentette a termékenységet nőstény patkányoknál az MRHD-vel klinikailag elérhető hasonló, sőt annál kisebb expozíciós szintek mellett. A preimplantációs veszteség jelentős növekedését figyelték meg az MRHD-vel elért klinikai expozíciónál 4,1-szer magasabb expozíció esetén. Embriófötális fejlődési toxicitási vizsgálatokban a brexpiprazolnak nem volt teratogén hatása szájon át kezelt patkányoknál az MRHD-vel klinikailag elért expozíciós szintekig (nem vemhes patkányoknál mért adatok alapján). Nyulaknál csigolyafejlődési rendellenességeket észleltek 2 alomban 3 magzatnál, maternális toxicitást okozó, az MRHD-vel elért klinikai expozíció 16,5-szeresének megfelelő brexpiprazol-dózis szájon át adása mellett.

Pre- és posztnatalis fejlődési toxicitási vizsgálatokban szájon át adott brexpiprazollal kezelt patkányoknál a növekedés és a fizikai fejlődés lelassulását, valamint az utódok életképességének csökkenését figyelték meg a brexpiprazol maternális toxicitást okozó dózisaival alkalmazásakor.

Szájon át végzett adagolást követően a vemhes patkányok magzatába és az anyatejbe a brexpiprazol általában ugyanolyan koncentrációban került át, mint amit az anya vérében mértek.

Becsült környezeti kockázat

A brexpiprazol rendkívül perzisztens és rendkívül bioakkumulatív, de nem toxikus a környezetre: a szárazföldi táplálékláncokban a brexpiprazol esetleges feldúsulása problémát jelenthet (lásd 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
mikrokristályos cellulóz
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz
hidroxipropil-cellulóz
magnézium-sztearát
tisztított víz

Tablettabevonat

hipromellóz (E 464)
talkum (E 553b)
titán-dioxid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmtabletta

vas-oxid (E 172) (sárga, vörös, fekete)

RXULTI 0,5 mg filmtabletta

vas-oxid (E 172) (sárga, vörös)

RXULTI 1 mg filmtabletta

vas-oxid (E 172) (sárga)

RXULTI 2 mg filmtabletta

vas-oxid (E 172) (sárga, fekete)

RXULTI 3 mg filmtabletta

vas-oxid (E 172) (vörös, fekete)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

RXULTI 0,25 mg és 0,5 mg filmtabletta

28 db filmtabletta alumínium/PVC buboréksomagolásban.

RXULTI 1 mg filmtabletta

10, 28 vagy 56 db filmtabletta alumínium/PVC buboréksomagolásban.

RXULTI 2 mg, 3 mg és 4 mg filmtabletta

28 vagy 56 db filmtabletta alumínium/PVC buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

RXULTI 0,25 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/001 (28 db filmdobletta)

RXULTI 0,5 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/002 (28 db filmdobletta)

RXULTI 1 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/003 (10 db filmdobletta)

EU/1/18/1294/004 (28 db filmdobletta)

EU/1/18/1294/008 (56 db filmdobletta)

RXULTI 2 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/005 (28 db filmdobletta)

EU/1/18/1294/009 (56 db filmdobletta)

RXULTI 3 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/006 (28 db filmdobletta)

EU/1/18/1294/010 (56 db filmdobletta)

RXULTI 4 mg filmdobletta

EU/1/18/1294/007 (28 db filmdobletta)

EU/1/18/1294/011 (56 db filmdobletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. július 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 0,25 mg filmdoboz
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg brexpiprazol tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1294/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 0,25 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 0,5 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg brexpiprazolt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1294/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 0,5 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 1 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg brexpiprazolt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 filmtabletta
28 filmtabletta
56 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 1 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 2 mg filmdoboz
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg brexpiprazolt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 filmdoboz
56 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 2 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 3 mg filmdoboz
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg brexpiprazolt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 filmdoboz
56 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 3 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 4 mg filmdoboz
brexpiprazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg brexpiprazolt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
Bővebb információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

28 filmdoboz
56 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

RXULTI 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RXULTI 4 mg filmtabletta
brexpiprazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

RXULTI 0,25 mg filmdoboz

RXULTI 0,5 mg filmdoboz

RXULTI 1 mg filmdoboz

RXULTI 2 mg filmdoboz

RXULTI 3 mg filmdoboz

RXULTI 4 mg filmdoboz

brexpiprazol

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az RXULTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az RXULTI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az RXULTI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az RXULTI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az RXULTI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az RXULTI hatóanyaga a brexpiprazol, amely az úgynevezett antipszichotikumok csoportjába tartozik.

Az RXULTI-t skizofrénia kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 13 éves vagy idősebb serdülőknél. Ennek a betegségnek a tünetei a hallási, látási vagy érzékszervi hallucináció, gyanakvás, összefüggéstelen beszéd és viselkedés, valamint érzelmi elsívárosodás. Ezek a betegek depressziósak, önvádlok, szorongók vagy feszültek is lehetnek.

Az RXULTI segíthet megszüntetni a tüneteket, és folytatólagos kezelés mellett megelőzni a betegség kiújulását.

2. Tudnivalók az RXULTI szedése előtt

Ne szedje az RXULTI-t

- ha allergiás a brexpiprazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következőket tapasztalja:

láz, verejtékezés, szapora légzés, izommerevség és álmoság vagy aluszékonyság együttes jelentkezése (ezek a neuroleptikus malignus szindróma jelei lehetnek).

- olyan gondolata vagy érzése van, hogy kárt tenne önmagában vagy öngyilkosságot követne el. Az öngyilkossági gondolatok és magatartás valószínűbb a kezelés kezdetekor.

- vagy családja/ gondozója úgy találja, hogy Önnél szokatlan viselkedést kiváltó belső kényszer vagy kínzó vágy alakult ki, és nem tud ellenállni bizonyos, saját magát vagy másokat veszélyeztető cselekedetekre ösztönző indítéknak, késztetésnek vagy kísértésnek. Ezeket a jelenségeket impulzuskontroll-zavaroknak hívják és olyan viselkedésbeli változások lehetnek, mint pl. a kóros szerencsejáték-szenvedély, falási vagy vásárlási kényszer, a fokozott szexuális vágy vagy a szexuális gondolatok és érzések eluralkodása. Lehetséges, hogy kezelőorvosa módosítja a gyógyszeradagot, vagy le is állíthatja a kezelést.
- bármilyen nyelési nehézsége van.
- a vérében a fehérvérsejtek száma alacsony vagy alacsony volt, és lázat vagy fertőzés bármilyen más jelét tapasztalja. Ez például akkor fordulhat elő, ha korábban egyéb gyógyszerek csökkentették a fehérvérsejtjei számát. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön fehérvérsejtszámát annak érdekében, hogy minimálisra csökkentse a leukopénia, neutropénia és agranulocitózis nevű betegségek kockázatát. Fontos, hogy rendszeresen ellenőriztesse a véréképet, mert az alacsony fehérvérsejtszám végzetes lehet. Kezelőorvosa azonnal leállítja a kezelést, ha az Ön vérében a fehérvérsejtek száma túl alacsony.

Az RXULTI szedése előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiak fennállnak Önnél:

- szívproblémája van vagy volt, vagy a kórtörténetében szélütés szerepel, különösen akkor, ha tudja, hogy annak egyéb kockázati tényezői is fennállnak Önnél.
- demencia (emlékezet vagy más mentális képesség elvesztése), különösen, ha Ön idős.
- szabálytalan szívverés, vagy a családjában valaki más kórtörténetében szabálytalan szívverés szerepel (beleértve az EKG-vizsgálattal kimutatott úgynevezett megnyúlt QT-távolságot). Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen más olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy megnyújtja a QT-távolságot.
- elektrolit-háztartási zavar (a vérében a sók mennyiségével kapcsolatos problémák).
- alacsony vagy magas vérnyomása van vagy volt.
- vérrögzőképződés szerepel a kórtörténetben, vagy a családjában valaki más kórtörténetében vérrögzőképződés szerepel, mivel a skizofrénia kezelésére szolgáló gyógyszereket összefüggésben hozták vérrögök képződésével.
- felálláskor szédülést tapasztal vagy tapasztalt vérnyomáscsökkenés miatt, ami ájulást is okozhat.
- mozgásproblémái, úgynevezett extrapiramidális tünetei (EPS) vannak vagy voltak korábban. Ilyenek lehetnek: rángások, görcsök, nyugtalanság vagy lelassult mozgás.
- valaha tapasztalta, hogy nyugtalan, és képtelen nyugodtan ülni, vagy elkezdte ezeket tapasztalni. Ezek a tünetek a kezelés elején alakulhatnak ki. Ebben az esetben szóljon kezelőorvosának.
- cukorbetegség, vagy cukorbetegség kockázati tényezői (pl. elhízás, vagy a családjában valaki más cukorbeteg). Kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön vércukorszintjét, mivel ennek a gyógyszernek a hatására az megemelkedhet. A magas vércukorszint jelei a túlzott szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, étvágy-növekedés és gyengeségérzés.
- görcsök (görcsrohamok) vagy epilepszia a kórtörténetben.
- valaha ételt, gyomorsavat vagy nyálát lélegzett be a tüdejébe, ami úgynevezett aspirációs tüdőgyulladást okozott.
- a prolaktin nevű hormon szintje emelkedett, vagy daganat van az agyalapi mirigyében.

Testtömeg-növekedés

Ez a gyógyszer jelentős testtömeg-növekedést okozhat, ami befolyásolhatja az Ön egészségét. Emiatt kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön testtömegét és vérzsírszintjét.

Testhőmérséklet

Az RXULTI szedésének ideje alatt kerülje a túlhevülést és a kiszáradást. Ne végezzen túl megerőltető testedzést, és igyon sok vizet.

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert 13 év alatt gyermekek nem szedhetik. Ilyen betegeknél a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték.

Egyéb gyógyszerek és az RXULTI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az RXULTI fokozhatja a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatását. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha a vérnyomása beállítására szolgáló gyógyszert szed.

Az RXULTI bizonyos gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása esetén előfordulhat, hogy az orvosnak módosítania kell az RXULTI vagy a többi gyógyszer adagját. Különösen fontos, hogy megemlítsa a következő gyógyszereket a kezelőorvosának:

- szívritmus-szabályozó gyógyszerek (pl. kinidin),
- depresszió és szorongás elleni gyógyszerek és gyógynövénykészítmények (pl. fluoxetin, paroxetin, orbáncfű),
- gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol),
- bizonyos gyógyszerek, amelyeket HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak (például ritonavir),
- epilepszia kezelésére használt görcsoldók (például karbamazepin, fenobarbitál),
- antibiotikumok bakteriális fertőzések kezelésére (például klaritromicin),
- a tuberkulózis kezelésére használt bizonyos antibiotikumok (például rifampicin),
- gyógyszerek, például moxifloxacin (antibiotikum), amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot (a szív működés egyik fontos mutatóját, amelyet elektrokardiográfiával [EKG-val] lehet mérni),
- a testben a sók koncentrációját módosító gyógyszerek (amelyek úgynevezett elektrolit-háztartási zavart okoznak), például vízajtó tabletták, így a furoszemid, a bendroflumetiazid,
- a kreatin-foszfokináz (CPK) nevű enzim szintjét növelő gyógyszerek, például az úgynevezett sztatinok – köztük a szimvasztatin –, amelyeket a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmaznak,
- a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, például kodein (köhögéscsillapító) vagy morfin (amelyet súlyos fájdalom csillapítására alkalmaznak).

Az étel és az alkohol hatása az RXULTI-ra

Az RXULTI étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Alkohol fogyasztása kerülendő, mivel befolyásolhatja a gyógyszer hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A terhesség ideje alatt az RXULTI szedése nem javasolt. Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia az RXULTI-kezelés ideje alatt. Azoknak az anyáknak a gyermekénél, akik a terhességük utolsó három hónapjában ezt a gyógyszert szedik, a következő tünetek jelentkezhetnek: remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmoság, nyugtalanság, légzési problémák és táplálási problémák. Ha gyermekénél bármelyik tünetet észleli, forduljon kezelőorvosához.

Ha RXULTI-t szed, beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mi gyermeke táplálásának legjobb módja. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a terápia hasznát az Ön számára, valamint a szoptatás előnyeit a gyermek számára.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Esély van arra, hogy a gyógyszer befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mielőtt elkezdene gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni, győződjön meg arról, hogy nem szédül és nem álmos. Ne vezessen gépjárművet és ne használjon veszélyes szerszámokat vagy gépeket addig, amíg meg nem bizonyosodott arról, hogy ez a gyógyszer nem hat Önre hátrányosan.

Az RXULTI laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az RXULTI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszerét általában emelkedő adagban fogja kapni az alábbiak szerint:

Felnőttek:

- az első 4 napon egy 1 mg-os filmtablettát kell bevennie naponta,
- az 5. naptól a 7. napig két 1 mg-os filmtablettát kell bevennie naponta,
- a 8. naptól kezdve egy, a kezelőorvosa által felírt hatáserősségű filmtablettát kell bevennie naponta.

Serdülők:

- az első 4 napon egy 0,5 mg-os filmtablettát kell bevennie naponta,
- az 5. naptól a 7. napig egy 1 mg-os filmtablettát kell bevennie naponta,
- a 8. naptól kezdve egy, a kezelőorvosa által felírt hatáserősségű filmtablettát kell bevennie naponta.

Ennek ellenére orvosa előírhat alacsonyabb vagy magasabb adagot is, de legfeljebb 4 mg-ot naponta.

Nincs jelentősége, hogy a gyógyszert étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül veszi-e be.

Ha az RXULTI szedésének kezdése előtt másik gyógyszert szedett a skizofrénia kezelésére, kezelőorvosa dönt a másik gyógyszer fokozatos vagy azonnali leállításáról, és az RXULTI adagjának módosításáról. Kezelőorvosa azt is elmondja, mit kell tennie abban az esetben, ha az RXULTI-ról átvált más gyógyszerekre.

Vesebetegségekben szenvedő betegek

Ha Önnek veseproblémái vannak, kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszer adagját.

Májbetegségekben szenvedő betegek

Ha Önnek májproblémái vannak, kezelőorvosa módosíthatja a gyógyszer adagját.

Ha az előírtnál több RXULTI-t vett be

Ha az előírt adagnál több RXULTI-t vett be, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát vagy a helyi kórházat. Ne felejtse el magával vinni a gyógyszer csomagolását annak érdekében, hogy egyértelmű legyen, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a RXULTI-t

Ha elfelejtett egy adagot bevenni, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már nagyon közel van a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és folytassa a gyógyszerszedést a megszokott rendben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha két vagy több adagot hagyott ki, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja a RXULTI szedését

Ha abbahagyja a gyógyszer szedését, a gyógyszer hatása elvész. Még ha jobban is érzi magát, ne módosítsa a dózist vagy ne hagyja abba a RXULTI szedését, hacsak kezelőorvosa erre nem utasítja, mivel a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A kezelés ideje alatt ezeket a sürgős orvosi ellátást igénylő súlyos mellékhatásokat tapasztalhatja. **Azonnal** értesítse kezelőorvosát, ha a következőket tapasztalja:

- olyan gondolata vagy érzése van, hogy kárt tenne önmagában vagy öngyilkosságot követne el vagy kísérelne meg (*nem gyakori mellékhatás: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet*).
- láz, verejtékezés, izommerevség és aluszékonyság vagy álmoság tünetegyüttese. Ezek az úgynevezett neuroleptikus malignus szindróma jelei lehetnek (nem ismert, hogy hány beteget érint).
- szívritmuszavarok a rendellenes szív idegimpulzusok miatt, rendellenes szívvizsgálati eredmények (EKG) megnyúlt QT-távolság – nem ismert, hogy hány beteget érint.
- a vénákban, különösen a lábszár vénáiban kialakult vérrögökhöz kapcsolódó tünetek (ilyen tünet a duzzanat, a fájdalom és a vörösség a lábban), a vérrög az ereken át a tüdőig vándorolhat, mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozva (*nem gyakori mellékhatás: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet*).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- előfordulhat, hogy vérvizsgálatok során a kezelőorvosa megállapítja, hogy a prolaktin mennyisége megemelkedett az Ön vérében.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kiütés,
- testsúlygyarapodás,
- akatízia (belső nyugtalanság és folyamatos mozgáskényszer kellemetlen érzése),
- szédülés,
- remegés,
- álmoság,
- hasmenés,
- hányinger,
- gyomortáji fájdalom,
- hátfájás,
- fájdalom a karban vagy lábszárban, vagy mindkettőben,
- előfordulhat, hogy vérvizsgálatok során a kezelőorvosa megállapítja, hogy a kreatin-kináz (más néven kreatin-foszfokináz, az izomműködés szempontjából fontos enzim) mennyisége megemelkedett az Ön vérében.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció (pl. a száj, a nyelv, az arc és a torok duzzanata, viszketés, csalánkiütések),
- parkinsonizmus – számos különböző tünetet mutató betegség, amelyek közé a következők tartoznak: csökkent vagy meglassult mozgás, meglassult gondolkodás, akadozás a végtagok behajlításakor (fogaskeréktünet), csoszogó lépések, remegés, az arc mimikájának csökkenése vagy teljes hiánya, izommerevség, nyáladás,
- felálláskor tapasztalt szédülés vérnyomásesés miatt, ami ájulást is okozhat,
- köhögés,
- fogak romlása vagy kilyukadása (fogszuvasodás),
- fokozott bélgázképződés,
- izomfájdalom,
- magas vérnyomás,
- előfordulhat, hogy vérvizsgálatok során a kezelőorvosa megállapítja, hogy a trigliceridek

- mennyisége megemelkedett az Ön vérében,
- előfordulhat, hogy vérvizsgálatok során a kezelőorvosa megállapítja, hogy a májenzimek mennyisége megemelkedett.

Egyéb mellékhatások (nem ismert, hogy hány beteget érint):

- görcsroham,
 - izomgyengeség, nyomásérzékenység vagy izomfájdalom, és különösen – ha egyidejűleg jelentkezik – rossz közérzet, láz vagy sötét színű vizelet. Ezeket egy, az izomszövet szétesésével járó rendellenesség (rhabdomiolízisnek nevezett állapot) okozhatja, amely életveszélyes lehet, és veseproblémákhoz vezethet,
 - elvonási tünetek újszülötteknél, ha az anya szedte ezt a gyógyszert a terhesség ideje alatt,
 - saját magát vagy másokat veszélyeztető cselekedetekre ösztönző indítékoknak, késztetéseknek vagy kísértésnek való ellenállásra való képtelenség, beleértve az alábbiakat:
 - kóros szerencsejáték-szenvedély a súlyos személyes és családi következmények ellenére,
 - megváltozott vagy megnövekedett szexuális érdeklődés, ami aggodalmat kelt Önben vagy másokban, pl. megnövekedett nemi vágy,
 - ellenállhatatlan vásárlási kényszer,
 - falási rohamok (rövid idő alatt nagy mennyiségű étel fogyasztása) vagy kényszeres evés (a normálisnál és az éhség csillapítására elegendő mennyiségűnél több étel fogyasztása).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti viselkedésbeli változások bármelyikét tapasztalja. Kezelőorvosa tanácsot fog adni a kezelésük vagy tüneteik csökkentésének módjára vonatkozóan.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az RXULTI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az RXULTI filmtabletta?

- A készítmény hatóanyaga a brexipirazol.
0,25 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.
0,5 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.
1 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.
2 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.
3 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.
4 mg brexipirazolt tartalmaz filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:

Tablettamag:

laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az RXULTI laktózt tartalmaz”), kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, tisztított víz.

Tablettabevonat:

hipromellóz (E 464), talkum (E 553b), titán-dioxid (E171).

RXULTI 0,25 mg filmdoboz

vas-oxid (E 172) (sárga, vörös, fekete)

RXULTI 0,5 mg filmdoboz

vas-oxid (E 172) (sárga, vörös)

RXULTI 1 mg filmdoboz

vas-oxid (E 172) (sárga)

RXULTI 2 mg filmdoboz

vas-oxid (E 172) (sárga, fekete)

RXULTI 3 mg filmdoboz

vas-oxid (E 172) (vörös, fekete)

Milyen az RXULTI filmdoboz külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

RXULTI 0,25 mg filmdoboz

Világosbarna, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „0.25” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 0,5 mg filmdoboz

Világos narancssárga, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „0.5” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 1 mg filmdoboz

Világossárga, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „1” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 2 mg filmdoboz

Világoszöld, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „2” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 3 mg filmdoboz

Világoslila, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „3” mélynyomású jelöléssel.

RXULTI 4 mg filmdoboz

Fehér, kerek, 6 mm átmérőjű, enyhén konvex, metszett élű filmdoboz, egyik oldalán „BRX” és „4” mélynyomású jelöléssel.

Az RXULTI filmtablettát 10, 28 vagy 56 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC buboréksomagolásban forgalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Ελλάδα

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

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Polska

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

Portugal

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

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.