

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,25 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 45,8 mg af laktósa (sem einhýdrat).

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 45,5 mg af laktósa (sem einhýdrat).

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 45 mg af laktósa (sem einhýdrat).

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 44,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 43,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af brexpíprasóli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 42,2 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrúnar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 0.25 á annarri hliðinni.

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósappelsínugular, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 0.5 á annarri hliðinni.

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgrænar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 1 á annarri hliðinni.

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgrænar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 2 á annarri hliðinni.

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

Ljós fjólubláar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 3 á annarri hliðinni.

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 4 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

RXULTI er ætlað til meðferðar við geðklofa hjá fullorðnum og unglingum 13 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður upphafsskammtur brexpíprasóls er 1 mg einu sinni á dag á degi 1 til 4.

Títtra má skammt brexpíprasóls að 2 mg einu sinni á dag á degi 5 til og með 7 og síðan að 4 mg á degi 8, allt eftir klínískri svörun sjúklings og því hvernig lyfið þolist.

Ráðlagður skammtur sem stefnt skal að er á bilinu 2 mg til 4 mg einu sinni á dag. Ráðlagður hámarksskammtur á dag er 4 mg.

Börn

Ráðlagður upphafsskammtur brexpíprasóls er 0,5 mg einu sinni á dag á degi 1 til 4.

Títtra skal skammt brexpíprasóls að 1 mg einu sinni á dag á degi 5 til og með 7 og síðan að 2 mg á degi 8. Vikulegar skammtahækkningar er hægt að framkvæma með 1 mg hækkunum í samræmi við klínísku svörun sjúklings og hvernig lyfið þolist.

Ráðlagður skammtur sem stefnt skal að er á bilinu 2 mg til 4 mg einu sinni á dag. Ráðlagður hámarksskammtur á dag er 4 mg.

Skipt úr öðrum geðrofslyfjum yfir í brexpíprasól

Þegar skipt er úr öðrum geðrofslyfjum yfir í brexpíprasól skal íhuga að framkvæma krosstítrun smátt og smátt, þar sem fyrri meðferð er smám saman hætt á meðan meðferð með brexpíprasóli er hafin.

Skipt úr brexpíprasóli yfir í önnur geðrofslyf

Þegar skipt er úr brexpíprasóli yfir í önnur geðrofslyf er ekki þörf á að framkvæma krosstítrun smátt og smátt. Hefja skal meðferð með minnsta skammti af nýja geðrofslyfinu og stöðva meðferð með brexpíprasóli. Hafa skal í huga að blóðvökvaþéttni brexpíprasóls lækkar smám saman og hefur þynnst út að fullu eftir 1 til 2 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Öryggi og verkun brexpíprasóls í meðferð við geðklofa hjá sjúklingum 65 ára að aldri eða eldri hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er hægt að ráðleggja neinn lágmarksskammt með tilliti til verkunar/öryggis hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi er minnkaður niður í 3 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig ≥ 7) er minnkaður niður í 3 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Slakir CYP2D6-umbrjótar

Breyta þarf skammti niður í hálfan ráðlagðan skammt hjá sjúklingum sem eru slakir CYP2D6-umbrjótar. Frekari breytingar á skammti niður í fjórðung af ráðlögðum skammti er þörf þar sem vitað er að um sé að ræða slaka CYP2D6-umbrjóta þegar teknir eru öflugir eða miðlungsöflugir CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Aðlögun skammta vegna milliverkana

Aðlaga skal skammta hjá sjúklingum sem taka samhliða öfluga CYP3A4-hemla/virkja eða öfluga CYP2D6-hemla. Ef gjöf CYP3A4-hemils/virkja eða CYP2D6-hemils er hætt kann að þurfa að færa skammt brexpíprasóls aftur í skammtinn sem var notaður áður en samhliða meðferð hófst (sjá kafla 4.5). Ef fram koma aukaverkanir þrátt fyrir skammtaaðlögun RXULTI skal endurmeta nauðsyn þess að nota samhliða RXULTI og CYP2D6 eða CYP3A4-hemla.

Tafla 1: Skammtaaðlögun RXULTI hjá sjúklingum sem eru slakir CYP2D6-umbrjótar, samhliða því að notaðir eru CYP-hemlar

Þættir	Aðlagður skammtur
Slakir CYP2D6-umbrjótar	
Þekktir slakir CYP2D6-umbrjótar	Gefið hálfan ráðlagðan skammt
Þekktir slakir CYP2D6-umbrjótar sem taka öfluga/miðlungsöfluga CYP3A4-hemla	Gefið fjórðung af ráðlögðum skammti
Sjúklingar sem taka CYP2D6-hemla og/eða CYP3A4-hemla	
Öflugir CYP2D6-hemlar	Gefið hálfan ráðlagðan skammt
Öflugir CYP3A4-hemlar	Gefið hálfan ráðlagðan skammt
Öflugir/miðlungsöflugir CYP2D6-hemlar ásamt öflugum/miðlungsöflugum CYP3A4-hemlum	Gefið fjórðung af ráðlögðum skammti

Sjúklingar sem taka öfluga CYP3A4-virkja

Ef brexpíprasól er notað samhliða öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rífampísíni) er nauðsynlegt að títra dagsskammtinn af brexpíprasóli smátt og smátt upp á við og tvöfalda þannig ráðlagðan skamm á 1 til 2 vikna tímabili hjá sjúklingi sem var í stöðugu ástandi við töku brexpíprasóls. Ef aðlaga þarf skammtinn enn frekar eftir það byggt á klíniskri svörum, má auka skammtinn upp í þrefaldan ráðlagðan dagsskammt hið mesta. Dagsskammtur má ekki fara upp fyrir 12 mg þegar brexpíprasól er notað samhliða öflugum CYP3A4-virkjum. Æskilegra er að skipta skammtinum í tvær gjafir á dag frekar en eina á dag vegna þess að slíkt veldur annars miklum sveiflum milli hámarks- og lágmarksþéttni (sjá kafla 4.5).

CYP3A4-virkjar hafa tímaháð áhrif og það getur tekið þá að minnsta kosti 2 vikur frá gjöf að ná hámarks verkun. Á hinn bóginn, þegar notkun lyfsins er hætt, getur það tekið CYP3A4-virkjun að minnsta kosti 2 vikur að dvína.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun brexpíprasóls hjá börnum og unglingum yngri en 13 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Filmuhúðaðar töflurnar má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nokkrir dagar eða nokkrar vikur geta liðið þar til klínískt ástand sjúklings batnar, meðan á geðrofsmeðferð stendur. Á þeim tíma þarf að fylgjast náið með sjúklingum.

Sjálfsvígshugsanir og -hegðun

Sjálfsvígshegðun getur fylgt geðrænum veikindum og lyndisröskunum og stundum hefur verið tilkynnt um slíkt fljótlega eftir upphaf geðrofsmeðferðar eða þegar skipt er um geðrofsmeðferð, þar með talið meðferð með brexpíprasóli (sjá kafla 4.8). Við geðrofsmeðferð skal hafa náið eftirlit með sjúklingum í mikilli áhættu.

Hjarta- og æðasjúkdómar

Brexpíprasól hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sögu um hjartadrep/blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta eða klínískt marktækan hjarta- og æðasjúkdóm, þar eð slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Brexpíprasól skal nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma (saga um hjartadrep eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartabilun eða leiðslutruflanir), æðasjúkdóma í heila, kvilla sem auka hættu á lágþrýstingi (vessapurrd, blóðmagnspurrd og meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum) eða háþrýstingi (m.a. hröðum eða illkynja (accelerated or malignant)).

Lenging á QT-bili

Lenging á QT-bili getur þróast hjá sjúklingum í meðferð með geðrofslyfjum. Í klínískum rannsóknum hefur eingöngu verið greint frá fáum, ekki alvarlegum tilvikum lengingar á QT-bili með brexpíprasóli. Gæta skal varúðar þegar brexpíprasól er ávísað handa sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma, með fjölskyldusögu um lengingu á QT-bili, blóðsaltaójafnvægi eða hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru samhliða með öðrum lyfjum sem talið er að geti valdið lengingu á QT-bili (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Bláæðasegarek

Tilkynnt hefur verið um bláæðasegarek hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Þar sem sjúklingar í meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki er mikilvægt að greina alla mögulega áhættuþætti bláæðasegareks, fyrir og meðan á meðferð með brexpíprasóli stendur og gera fyrirbyggjandi ráðstafanir.

Réttstöðulágþrýstingur og yfirlið

Aukaverkanir tengdar réttstöðulágþrýstingi geta falið í sér sundl, vægan svima og hraðtakt. Almennt eru þessar áhættur mestar við upphaf meðferðar með geðrofslyfjum og við skammtaaukningu. Meðal sjúklinga með auknar líkur á að fá þessar aukaverkanir (t.d. aldraðir) eða með auknar líkur á að þróa með sér fylgikvilla lágþrýstings eru þeir sem eru með vessapurrd, blóðmagnspurrd, fá meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum, eiga sögu um hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. hjartabilun, hjartadrep,

blóðþurrð eða leiðslutruflanir), sögu um heilaæðasjúkdóm sem og sjúklingar sem aldrei hafa fengið geðrofslyf áður. Hjá slíkum sjúklingum skal íhuga minni upphafsskammt og hægari títrun, og fylgjast skal með lífsmörkum við réttstöðu (sjá kafla 4.2).

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome)

Tilkynnt hefur verið um hugsanlega lífshættulegt samsafn einkenna sem kallast illkynja sefunarheilkenni í tengslum við meðferð með geðrofslyfjum, brexpíprasól meðtalið (sjá kafla 4.8). Klínísk birtingarmynd illkynja sefunarheilkennis eru ofurhiti, vöðvastífni, breytt hugarástand og vísbendingar um truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur púls eða blóðþrýstingur, hraðtaktur, svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Önnur teikn geta verið aukning á kreatínfósfókínasa, vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingur þróar með sér teikn og einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða fær óútskýrðan háan sótthita án frekari klínískra einkenna illkynja sefunarheilkennis verður að hætta allri gjöf brexpíprasóls tafarlaust.

Utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms)

Utanstrýtueinkenni (þar með talin bráð vöðvaspennutruflun) eru þekktar aukaverkanir þessa flokks geðrofslyfja. Brexpíprasól skal nota með gát hjá sjúklingum með þekkta sögu um utanstrýtueinkenni.

Síðkomin hreyfitruflun

Heilkenni hugsanlega óafturrækra, ósjálfráðra hreyfinga geta þróast hjá sjúklingum sem fá meðferð með geðrofslyfjum. Þó svo að algengi heilkennisins virðist vera mest meðal aldraðra, einkum aldraðra kvenna, er ógerningur að treysta á mat á algengi í upphafi geðrofsmeðferðar, til að segja fyrir um hvaða sjúklingar líklegir eru til að þróa með sér heilkennið. Ef einhver teikn og einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingi sem fær meðferð með brexpíprasóli skal íhuga að minnka skammt eða hætta meðferð. Þessi einkenni geta ágerst tímabundið eða jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt.

Aukaverkanir á heilaæðar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og nokkrum geðrofslyfjum hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp var nýgengi aukaverkana á heilaæðar (heilablóðfall og skammvinn blóðþurrðarköst í heila), þar með talin dauðsföll, hærra, samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu.

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt vitglöpum

Brexpíprasól hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp og ekki er ráðlagt að meðhöndla aldraða sjúklinga með vitglöp vegna aukinnar heildarhættu á dauðsföllum.

Blóðsykurshækkun og sykursýki

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun, í sumum tilvikum öfgakenndri og tengdri ketónblóðsýringu eða dái eða dauða vegna vessaþurrðar (hyperosmolar coma) hjá sjúklingum í meðferð með óhefðbundnum geðrofslyfjum. Áhættuþættir sem geta aukið líkur á alvarlegum fylgikvillum eru m.a. offita og fjölskyldusaga um sykursýki.

Fylgjast skal með sjúklingum í meðferð með hvers kyns geðrofslyfjum, þar á meðal brexpíprasóli, með tilliti til teikna og einkenna blóðsykurshækkunar (svo sem ofþorsta, flóðmigu, ofáts og slappleika). Meta skal glúkósa í blóðvökva á fastandi maga fyrir eða skömmu eftir upphaf geðrofsmeðferðar. Fylgjast skal reglulega með glúkósa í blóðvökva í langtímameðferð með tilliti til þess hvort stjórnun á glúkósa fari versnandi.

Þyngdaraukning og blóðfitutruflun

Geðrofslyf, þar með talið brexpíprasól, hafa verið tengd efnaskiptabreytingum, svo sem þyngdaraukningu og blóðfitutruflun. Komið hefur fram aukin tíðni þyngdaraukningar eftir því sem meðferð með brexpíprasóli lengist (sjá kafla 4.8). Meta skal blóðfitumynd í upphafi meðferðar. Mælt er með klínísku eftirliti með þyngd og blóðfitumynd við grunnlínu og meðan á meðferð stendur.

Flogaköst

Eins og við á um önnur sefandi lyf skal nota brexpíprasól með varúð hjá sjúklingum með sögu um flog eða aðra kvilla sem gætu hugsanlega lækkað flogaþröskuldinn. Greint hefur verið frá flogaköstum við meðferð með brexpíprasóli (sjá kafla 4.8).

Stjórnun líkamshita

Truflun á hæfni líkamans til að tempra líkamshita hefur verið rakin til geðrofslyfja. Ráðlagt er að fara með viðeigandi gát þegar brexpíprasóli er ávísað til sjúklinga sem upplifa aðstæður sem valda hækkun líkamshita, t.d. mikla líkamspjálfun, dvöl í miklum hita, samhliða notkun andkólinvirkra lyfja, eða vessaþurrð.

Kyngingartregða

Hreyfingarörðugleikar í vélinda og ásvelging hafa verið tengd notkun geðrofslyfja. Nota skal brexpíprasól með gætni hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá ásvelgingarlungnabólgu.

Hvatastjórnunarraskanir

Greint hefur verið frá hvatastjórnunarröskunum, þar á meðal spilafíkn, hjá sjúklingum í meðferð með brexpíprasóli. Sjúklingar geta fundið fyrir aukinni löngun, einkum í fjárhættuspil, og verið ófærir um að hafa stjórn á slíkri löngun á meðan brexpíprasól er tekið. Aðrar langanir sem greint hefur verið frá eru meðal annars: árátukynhegðun, kaupæði, átköst og önnur árátuhegðun. Sjúklingar með sögu um hvatastjórnunarraskanir geta verið í aukinni hættu og fylgjast skal náið með þeim. Vegna þess að ekki er víst að sjúklingar upplifi slíka hegðun sem afbrigðilega er mikilvægt að þeir sem ávísa lyfinu spyrji sjúklinga eða þá sem annast þá um þróun nýrra eða aukinna hvatastjórnunarraskana eða hvatvísi meðan á meðferð með brexpíprasóli stendur. Rétt er að veita því athygli að hvatastjórnunareinkenni geta tengst undirliggjandi röskun. Í sumum tilfellum var hins vegar tilkynnt um að langanir gengju til baka þegar skammtur var minnkaður eða lyfjagjöf hætt. Árátuhegðun getur valdið sjúklingi og öðrum skaða ef henni er ekki veitt athygli. Íhuga skal að minnka skammta eða stöðva lyfjagjöf ef sjúklingur fær slíkar langanir meðan á töku brexpíprasóls stendur (sjá kafla 4.8).

Hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningaleysi

Greint hefur verið frá hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og kyrningaleysi (þar með talið banvænum tilvikum) meðan á meðferð með geðrofslyfjum stóð. Hugsanlegir áhættuþættir hvítfrumnafæðar/daufkyrningafæðar eru meðal annars fyrirbyggjandi fá hvít blóðkorn og saga um hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja. Fylgjast skal oft með heildarblóðkornatalningu fyrstu mánuði meðferðar hjá sjúklingum sem fyrir eru með lágan hvítfrumnafjölda eða sögu um hvítfrumnafæð/daufkyrningafæð af völdum lyfja og hætta skal gjöf brexpíprasóls við fyrstu teikn um lækun á hvítfrumnafjölda ef ekki liggja fyrir aðrir orsakapættir. Fylgjast skal vandlega með hita eða öðrum einkennum eða teiknum um sýkingu hjá sjúklingum með daufkyrningafæð og þeir meðhöndlaðir tafarlaust ef slík einkenni eða teikn koma fram. Sjúklingar með alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/\text{mm}^3$) skulu hætta á brexpíprasóli og fylgst skal með hvítfrumnafjölda hjá þeim uns bata er náð.

Prólaktín

Brexpíprasól getur hækkað prolaktín-gildi. Aukning tengd brexpíprasól-meðferð er almennt væg og getur dvínað meðan á gjöf stendur, en þó geta áhrifin, í sjaldgæfum tilvikum, varað meðan á gjöf stendur (sjá kafla 4.8).

Laktósi

RXULTI filmuhúðaðar töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, algera laktósaþurrð eða glúkósa-galaktósa vanfrásög skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot brexpíprasóls er að mestum hluta fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2D6.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á brexpíprasól

CYP3A4-hemlar

Samtímis gjöf ketókónasóls, (200 mg tvisvar á dag í 7 daga), sem er öflugur hemill CYP3A4, með 2 mg stökum skammti til inntöku af brexpíprasóli, jók AUC-gildi brexpíprasóls um 97% og breytti ekki C_{max} . Á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknum á milliverkunum er mælt með skammtaaðlögun

brexpíprasóls niður í hálfan skammt þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (ítakónasól, ketókónasól, rítónavír og klaritrómýsín).

CYP3A4-virkjar

Samtímis gjöf rífampísíns (600 mg tvisvar á dag í 12 daga), sem er öflugur CYP3A4-virki, ásamt stökum 4 mg skammti af brexpíprasóli til inntöku leiddi til um það bil 31% og 73% minnkunar á C_{max} og AUC-gildi brexpíprasóls, í þessari röð. Ef brexpíprasól er notað samhliða öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. karbamazepíni, fenóbarbitali, rífampísíni, jóhannesarjurt) er heildarþörf fyrir skammt brexpíprasóls á dag aukin upp í um það bil þrefaldan ráðlagðan dagsskammt. Einn skammtur á dag af brexpíprasóli þegar það er gefið samhliða CYP3A4-virkjum veldur miklum sveiflum milli hámarks- og lágmarksþéttni (sjá kafla 4.2).

CYP2D6-hemlar

Samtímis gjöf staks 2 mg skammts af brexpíprasóli til inntöku ásamt kínidíni (324 mg/dag í 7 daga), sem er öflugur CYP2D6-hemill, jók AUC-gildi brexpíprasóls um 94% og breytti ekki C_{max} . Á grundvelli niðurstaðna úr rannsóknum á milliverkunum er mælt með skammtaæðlögun brexpíprasóls niður í hálfan skammt þegar það er gefið samhliða öflugum CYP2D6-hemlum (kínidín, paroxetín og flúoxetín).

Á grundvelli mats á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er þess vænst að öflugir CYP2D6-umbrjótar, sem fá bæði CYP3A4- og CYP2D6-hemla, eða slakir CYP2D6-umbrjótar sem fá öfluga CYP3A4-hemla, sýni um það bil 4-falda til 5-falda aukningu í þéttni brexpíprasóls og mælt er með æðlögun að fjórðungi ráðlagðs skammts hjá þessum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

Hugsanleg áhrif brexpíprasóls á önnur lyf

Á grundvelli niðurstaðna úr *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að brexpíprasól valdi klínískt mikilvægum lyfjahvarfamilliverkunum á lyf sem umbrotna fyrir tilstilli sýtókróm-P450-ensíma. Brexpíprasól hefur ekki áhrif á frásog lyfja sem eru hvarfefni BCRP flutningspróteins (Breast Cancer Resistance Protein transporter) og ferju P-glýkóprótíns (P-gp).

Gæta skal varúðar þegar brexpíprasól er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QT bili (t.d. moxifloxaín) eða blóðsaltaójafnvægi (t.d. fúrósemíð, bendróflúmeþíasíð).

Ef brexpíprasól er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að auka kreatínfosfókínasa (CPK). t.d. simvastatín, skal hafa í huga hugsanleg viðbótaráhrif CPK-aukningar af völdum brexpíprasóls.

Lyfhrifamilliverkanir

Engar upplýsingar um lyfhrifamilliverkanir brexpíprasóls liggja fyrir enn sem komið er. Gæta skal varúðar við ávisun lyfsins samhliða öðrum lyfjum. Að teknu tilliti til helstu áhrifa brexpíprasóls á miðtaugakerfið (CNS-kerfið) skal gæta varúðar þegar brexpíprasól er tekið ásamt áfengi eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið með aukaverkanir sem skarast, svo sem kóðíni eða morfíni (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun brexpíprasóls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Brexpíprasól er ekki ráðlagt á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

Nýburar sem útsettir eru fyrir geðrofslyfjum, þar með talið brexpíprasóli, á síðasta þriðjungi meðgöngu eiga á hættu að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtueinkenni og/eða fráhræfseinkenni sem geta verið misalvarleg og varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofspennu, slekju, skjálfta, svefnhöfða, andnað og truflunum við brjóstagjöf. Því ætti að fylgjast vandlega með nýburum.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort brexpíprasól/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að brexpíprasól/umbrotsefni skiljast út í mjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með brexpíprasóli.

Frjósemi

Áhrif brexpíprasóls á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt skerta frjósemi kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Brexpíprasól hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi, svo sem slævingu og sundl sem eru algengar aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir sem fram komu (ADR) hjá fullorðnum voru hvíldaróþol (5,6%) og þyngdaraukning (3,9%) og hjá unglingum voru það ógleði (6,4%), svefndrungi (4,5%) og hvíldaróþol (3,6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Nýgengi aukaverkana í tengslum við meðferð með brexpíprasóli má sjá í töflu hér fyrir neðan. Taflan byggir á aukaverkunum sem greint var frá í skammtíma 2 fasa klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu og 3 fasa klínískri rannsókn á fullorðnum með viðeigandi meðferðarskömmum (2 mg til 4 mg) og skammtíma 3 fasa klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu á börnum með viðeigandi meðferðarskömmum (1 mg til 4 mg).

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		Útbrot	Ofnæmisbjúgur Ofsakláði Þroti í andliti	
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning		
Geðræn vandamál			Sjálfsvígstílaun Sjálfsvígs- hugleiðingar	Spilafíkn Áráttuhegðun Átköst Kaupæði Áráttukynhegðun

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi		Hvíldaróþol Sundl Skjálfti Svefndrungi ¹	Parkinsons heilkenni	Flogaköst Illkynja sefunarheilkenni
Hjarta				Lengt QT á hjartalínuriti
Æðar			Bláæðasegarek (þar með talið lungnasegarek og segamyndun í djúpbláæðum) Réttstöðu- lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti	
Meltingarfæri		Niðurgangur Ógleði Verkir í efri hluta kviðar	Tannskemmdir Vindgangur	
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkur Verkir í útlimum	Vöðvaverkir	Rákvöðvalýsa
Meðganga, sængurlega og burðarmál				Fráhvarfsheil- kenni lyfjanotkunar hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað prolaktín í blóði ²	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	Hækkaður blóðþrýstingur Hækkuð þríglyseríð í blóði Hækkuð lifrarensím	

¹ Nær yfir slævingu og svefnsækni

² Hækkað prolaktín í blóði byggir á viðmiðum um hugsanlega klíniska þýðingu sem nemur $> 1 \times$ eðlilegum efri mörkum (ULN).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fullorðnir

Utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms)

Hvíldaróþol var algengasta aukaverkunin tengd utanstrýtueinkenni í hópnum sem fékk brexpíprasól 2 mg/dag til 4 mg/dag (5,6%) samanborið við 4,5% í lyfleysuhópi, og síðan skjálfti (2,7%) samanborið við 1,2% í lyfleysuhópi.

Tilvik annarra aukaverkana sem tengdust utanstrýtueinkennum og sem greint var frá í skammtíma

samanburðarrannsóknnum eru hreyfitruflun (0,4%), utanstrýttutruflanir (1,8%) og Parkinsons-heilkenni (0,4%). Sjá kafla 4.4.

Hvildaróþol

Í rannsóknnum með föstum skammti virðist vera samband milli skammta og svörunar hvað varðar hvildaróþol hjá sjúklingum í meðferð með brexpíprasóli, þar sem tíðni eykst með stærri skömmtum. Nýgengi hvildaróþols í brexpíprasólhópnum 1 mg/dag, 2 mg/dag og 4 mg/dag var 3,0%, 4,6% og 6,5%, í þessari röð, samanborið við 5,2% hjá þátttakendum í lyfleysuhópi.

Nýgengi hvildaróþols í skammtíma samanburðarrannsóknnum (5,4%) var svipuð nýgengi í opnum langtímarannsóknnum (5,7%).

Sjálfsvígshæðun

Í skammtímarannsóknnum með samanburði við lyfleysu var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) tengdum sjálfsvígshæðun hjá 8 þátttakendum (0,5%, 2 alvarleg tilvik, 1 sem leiddi til þess að meðferð var hætt) í meðferðarhópnum sem fékk eingöngu brexpíprasól og 3 þátttakendum (0,4%, ekkert alvarlegt tilvik) í lyfleysuhópi. Í opnum langtímarannsóknnum var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust sjálfsvígshæðun hjá 23 þátttakendum (1,6%). Á heildina litið í klínísku þróunaráætluninni fyrir brexpíprasól fyrir geðklofa var eitt dauðsfall vegna sjálfsvígshæðunar, sem rannsakandi taldi ekki vera lyfjatengt. Tilkynnt hefur verið um sjálfsvíg og sjálfsvígstilraunir eftir markaðssetningu. Sjá kafla 4.4.

Lenging á QT-bili

Í skammtíma samanburðarrannsóknunum á brexpíprasóli var tilkynnt um 3 meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við lengingar á QT-bili í 2 mg til 4 mg hópnum (0,3%), samanborið við 3 meðferðartengdar aukaverkanir (0,5%) hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu. Nýgengi meðferðartengdra aukaverkana í langtímarannsóknnum var svipað því sem fram kom í skammtímarannsóknnum.

Áhrif brexpíprasóls í meðferðarskömmtum (4 mg) og stærri skömmtum en meðferðarskömmtum (12 mg) á QT-bil voru metin hjá þátttakendum með geðklofa eða geðhvarfaklofa í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu, samsíða armi og jákvæðum samanburði (moxífloxasín). Greiningar á undirhópnum þessarar rannsóknar bentu til þess að QTc-lenging væri meiri hjá konum en körlum sem þátt tóku (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

Þyngdaraukning

Í skammtíma samanburðarrannsóknnum var prósentu þátttakenda með klínískt marktæka þyngdaraukningu (aukningu sem nam $\geq 7\%$ frá líkamsþyngd í upphafi) 9,1% í brexpíprasól-hópnum sem fékk 2 mg/dag til 4 mg/dag, samanborið við 3,8% í lyfleysuhópnum.

Prósenta þátttakenda með klínískt marktæka þyngdaraukningu (aukningu sem nam $\geq 7\%$ líkamsþyngdar), við hvaða komu sem var, í opnu langtímarannsókninni nam 20,7% og 0,4% þeirra þátttakenda sem hættu vegna þyngdaraukningar. Hjá sjúklingum með þyngdaraukningu sem nam $\geq 7\%$ jókst þyngdin þegar á leið og nam meðalþyngdaraukning allt að 10,2 kg í 52. viku.

Meðalbreyting líkamsþyngdar brexpíprasól-hópsins í heild í opnu langtímarannsókninni nam 2,1 kg í 52. viku. Sjá kafla 4.4.

Prólaktín

Nýgengi hækunar prolaktíns í blóði nam 0,9% í brexpíprasól-hópnum sem fékk 2 mg til 4 mg, samanborið við 0,5% hjá lyfleysuhópnum í skammtíma samanburðarrannsóknnum. Hærrí tíðni hækkaðs prolaktíns (1,5% samanborið við 0,60%) kom fram hjá konum, samanborið við karla, í skammtímarannsóknnum. Til viðbótar var tíðni hækkaðs prolaktíns $> 1 \times \text{ULN}$ í brexpíprasól-hópnum sem fékk 2 mg til 4 mg 13,7% hjá konum samanborið við 6,4% í lyfleysuhópi og 11,1% hjá körlum samanborið við 10,3% í lyfleysuhópnum. Sjá kafla 4.4.

Illkynja sefunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um hugsanlega lífshættulegt samsafn einkenna sem kallast illkynja sefunarheilkenni í tengslum við meðferð með brexpíprasóli (sjá kafla 4.4).

Ógleði

Hvað ógleði varðar nam nýgengi í 2 mg til 4 mg brexpíprasól-hópnum 2,3% í heild í skammtímasamanburðarrannsóknunum, samanborið við 2,0% í lyfleysuhópnum. Hvað uppköst varðar nam nýgengi 1,0% í hópnum sem fékk meðferð með brexpíprasóli samanborið við 1,2% í lyfleysuhópnum.

Varðandi kynjamun kom fram hærri tíðni ógleði (4,8% á móti 2,8%) og uppkasta (4,6% á móti 1,4%) hjá konum samanborið við karla sem fengu brexpíprasól-meðferð í skammtímarannsóknunum. Meðal sjúklinga sem fengu lyfleysu nam tíðni ógleði 2,8% hjá körlum á móti 3,2% hjá konum, en varðandi uppköst nam tíðnin 3,0% hjá körlum á móti 2,6% hjá konum (sjá kafla 5.2).

Börn

Unglingar 13 ára og eldri með geðklofa

Áætlað er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá unglingum séu svipuð og hjá fullorðnum.

Utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms)

Hvíldaróþol var algengasta aukaverkunin tengd utanstrýtueinkennum í hópnum sem fékk brexpíprasól 1 mg/dag til 4 mg/dag (3,6%) samanborið við 2,9% í lyfleysuhópnum. Tilvik annarra aukaverkana sem tengdust utanstrýtueinkennum og sem greint var frá í skammtíma samanburðarrannsóknunum eru vöðvastifni (0,9%), vanhreyfni (0,9%) og skjálfi (0,9%).

Hvíldaróþol

Tíðni hvíldaróþols hjá sjúklingum á barnsaldri í meðferð með brexpíprasóli í skammtíma, slembiraðaðri tvíblindri rannsókn var 3,6 % á móti 2,9% fyrir sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu. Nýgengi hvíldaróþols í langtíma, opinni rannsókn var 5,1%. Sjá kafla 4.4.

Sjálfsvígshæðun

Í skammtíma samanburðarrannsókn var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum (*Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs) tengdum sjálfsvígshæðun hjá 1 þátttakanda (0,9%, ekki alvarlegt tilvik) í meðferðarhópnum sem fékk brexpíprasól og engu tilfelli í lyfleysuhópnum. Í opnum langtímarannsóknunum var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust sjálfsvígshæðun hjá 9 þátttakendum (3,1%). Sjá kafla 4.4.

Lenging á QT-bili

Engar meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við lengingar á QT-bili komu fram í rannsóknunum á geðklofa hjá unglingum. Öryggissnið hjá unglingum er álitíð svipað og það sem sést hefur hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4).

Þyngdaraukning

Í skammtíma samanburðarrannsókn var prósentu þátttakenda með klínískt marktæka þyngdaraukningu (aukning sem nam $\geq 7\%$ frá líkamsþyngd í upphafi) 8,2% í brexpíprasólhópnum samanborið við 4,9% í lyfleysuhópnum. Meðal þyngdaraukning frá upphafsgildi að seinustu komu var 0,8 kg hjá þátttakendum sem voru meðhöndlaðir með brexpíprasóli og 0,0 hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu. Til að taka tillit til hefðbundins vaxtar, voru z-skör reiknuð (mæld í staðalfrávikum [SD]), til að staðla náttúrulegan vöxt barna og unglunga í samanburði við staðla í samsvarandi þýði með tilliti til aldurs og kyns. Breyting á z-skör sem er $<0,5$ SD er ekki talin vera klínískt marktæk. Í þessari rannsókn kom engin breyting á meðal z-stigum frá upphafsgildi til seinustu komu fram í brexpíprasól- og lyfleysuhópnum. 4,5% þátttakenda í brexpíprasólhópnum og 3,9% þátttakenda í lyfleysuhópnum höfðu aukna líkamsþyngd eftir aðlögun að aldri og kyni með z-skör sem nam a.m.k. 0,5 SD frá upphafsgildi. Meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við þyngdaraukningu komu fram hjá 1,7% allra sjúklinga í brexpíprasólhópnum samanborið við 3,4% í lyfleysuhópnum. Sjá kafla 4.4.

Prósentu þátttakenda með klínískt marktæka þyngdaraukningu (aukningu sem nam $\geq 7\%$ líkamsþyngdar), við hvaða komu sem var, í opnu langtímarannsókninni nam 47,3% í brexpíprasólhópnum. Meðalbreyting á z-sköri frá upphafsgildi til seinustu komu var 0,00 SD fyrir líkamsþyngd á meðan 21,8% af sjúklingum voru með þyngdaraukningu eftir aðlögun að aldri og kyni

sem nam í það minnsta 0,5 SD aukningu í z-skori frá upphafsgildi. Meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við þyngdaraukningu komu fram hjá 10,9% af þátttakendum en tilkynnt var um aðrar meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við aukna matarlyst hjá tveimur þátttakendum, aukinn líkamsþyngdarstuðul hjá einum þátttakanda og aukið mittisummál hjá einum þátttakanda.

Prólaktín

Ekki var tilkynnt um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við hækkun prolaktíns í skammtímarannsókninni. Tíðni prolaktíns hækkunar $> 1 \times \text{ULN}$ í 2 mg til 4 mg brexpíprasólhópnum var 26,8% hjá konum á móti 6,3% í lyfleysuhópnum og 24,5% hjá körlum á móti 6% í lyfleysuhópnum. Í langtíma rannsókninni tilkynntu 2,0% þátttakenda um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við hækkun prolaktíns í blóði og 0,7% þátttakenda tilkynntu um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við mjólkurkeikjublaði. Sjá kafla 4.4.

Illkynja sefunarheilkenni

Ekki var tilkynnt um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við illkynja sefunarheilkenni í rannsóknnum á geðklofa hjá unglingum. Öryggissnið hjá unglingum er álitíð svipað því sem sést hefur hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4).

Ógleði

Tilkynnt hefur verið um meðferðartengdar aukaverkanir í tengslum við ógleði í rannsóknnum á geðklofa hjá unglingum. Öryggissnið hjá unglingum er álitíð svipað því sem sést hefur hjá fullorðnum.

Svefndrungi þ.m.t. slæving og svefnsækni

Í skammtíma rannsókn var greint frá meðferðartengdum aukaverkunum sem tengdust svefndruna (slæving, svefndrungi, svefnsækni) hjá 7,3% í brexpíprazol 2-4 mg hópnum í samanburði við 6,7% í lyfleysuhópnum. Í langtíma opinni rannsókn var tíðni meðferðartengdra aukaverkana sem tengdust svefndrungu (slæving, svefndrungi, svefnsækni) 12,6%. Þessar meðferðartengdu aukaverkanir voru miðlungs alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Magaskolun og meðferð með uppsölulyfi geta komið að notum strax eftir ofskömmtnun. Afla skal hjartalínurits komi til ofskömmtnunar og ef um lengingu á QT-bili er að ræða skal hefja eftirlit með hjarta.

Annars skal leggja áherslu á stuðningsmeðferð við meðferð ofskömmtnunar, að halda öndunarvegi opnum, súrefnisgjöf og öndunaraðstoð og meðhöndlun einkenna. Halda skal áfram nánu eftirliti og fylgjast með sjúklingi uns hann hefur jafnað sig.

Gjöf lyfjakola og sorbítóls (50 g/240 ml) til inntöku, einni klukkustund eftir inntöku 2 mg af brexpíprasóli, minnkaði $C_{\max}$ og AUC brexpíprasóls sem nam um það bil 5% í 23% og 31% í 39%, í þessari röð. Hins vegar liggja ekki fyrir fullnægjandi upplýsingar um verkun lyfjakola í meðferð við ofskömmtnun brexpíprasóls.

Þótt engar upplýsingar séu fyrir hendi um áhrif blóðskilunar við meðferð ofskömmtnunar brexpíprasóls er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við ofskömmtnun, þar sem brexpíprasól er mjög bundið prótínum í blóðvökva.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX16

Verkunarháttur

Brexpíprasól er óhefðbundið geðrofslyf. Talið er að lyfjafræðilegum áhrifum brexpíprasóls sé miðlað með samverkandi áhrifum á serótónín- og dópamínkerfin sem tengja saman að hluta til örvandi áhrif serótóníntengdra 5HT_{1A} og dópamíntengdra D₂ viðtaka með hamlandi virkni á serótóníntengda 5HT_{2A} viðtaka, með álíka mikla sækni hjá öllum þessum viðtökum (K_i-gildi: 0,1 nM til 0,5 nM). Brexpíprasól sýnir einnig hamlandi verkun hjá noradrentengdum $\alpha_{1B/2C}$ viðtökum með sækni á sama undirnanómólar-Ki-sviði (K_i-gildi: 0,2 nM til 0,6 nM).

Lyfhrif

Áhrif erfðabreytileika á svörun við lyfhrifum brexpíprasóls hafa ekki verið rannsökuð.

Áhrif á QT-bil

Áhrif brexpíprasóls á QT-bil voru metin hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa. Í heildargreiningu lengdi brexpíprasól ekki QT_c-bil í klínískt mikilvægum mæli í kjölfar meðferðarskammta og skammta stærri en meðferðarskammtar (4 mg/dag; n = 62 eða 12 mg/dag; n = 53) og ekki kom fram nein fylgni milli þéttni brexpíprasóls og lengingar QT_c.

Greiningar á undirhópum ítarlegrar QT_c rannsóknar bentu til þess að QT_c-lenging væri meiri hjá konum en körlum. Í brexpíprasól-hópnum sem fékk 4 mg/dag var mesta meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, leiðrétt með tilliti til lyfleysu, á QT_c-bilinu 5,2 ms (90% CI: 1,5; 8,9) hjá körlum (n = 48) og 15,0 ms (90% CI: 7,7; 22,3) hjá konum (n = 14) 6 klukkustundum eftir gjöf skammts. Í brexpíprasól-hópnum sem fékk 12 mg/dag var mesta meðaltalsbreyting frá upphafsgildi, leiðrétt með tilliti til lyfleysu, á QT_c-bilinu 2,9 ms (90% CI: -1,2; 6,9) hjá körlum (n = 40) 12 klukkustundum eftir gjöf skammts og 10,4 ms (90% CI: 2,7; 18,2) hjá konum (n = 13) 24 klukkustundum eftir gjöf skammts. Þar sem töluvert færri konur en karlar tóku þátt í rannsókninni veldur það því að ekki er hægt að komast að endanlegum niðurstöðum.

Verkun

Fullorðnir:

Öryggi og verkun brexpíprasóls í meðferð fullorðinna með geðklofa voru rannsökuð í tveimur fjölþjóðlegum rannsóknum og einni svæðisbundinni rannsókn (Japan); 6 vikna slembiraðaðar, tvíblindar klínískar samanburðarrannsóknir með lyfleysu með föstum skömmtum (rannsóknir 1 til 3); fjölþjóðleg 6 vikna slembiröðuð, tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu með sveigjanlegum skömmtum og virku samanburðarlyfi (quetíapín) (rannsókn 4) og ein fjölþjóðleg samanburðarrannsókn með lyfleysu sem var 52 vikna viðhaldsrannsókn (rannsókn 5). Í rannsóknunum tóku þátt 2.690 sjúklingar 18 ára til 65 ára að aldri.

Í rannsóknum 1, 2 og 3 var brexpíprasól títrað eins og lýst er í kafla 4.2 með 1 mg í 4 daga, og síðan 2 mg á degi 5 til 7. Á degi 8 var skammtur aukinn í 4 mg í sumum meðferðarörmum.

Skammtímarannsóknir

Í skammtímarannsóknunum þremur (rannsóknir 1, 2 og 3) með föstum skömmtum var sjúklingum slembiraðað til að fá brexpíprasól 2 mg einu sinni á dag, 4 mg einu sinni á dag eða lyfleysu.

Rannsókn 4 lagði mat á verkun, öryggi og þolanleika brexpíprasóls í sveigjanlegum skömmtum á bilinu 2 mg/dag til 4 mg/dag og 400 mg til 800 mg af quetíapíni með forðalosun (XR) með tilliti til næmis greiningar. Í skammtímarannsóknunum var aðal verkunarendapunktur skilgreindur sem meðaltalsbreyting heildarstiga frá upphafsgildi að viku 6 á kvarða yfir jákvæð og neikvæð einkenni

geðklofa (*Positive and Negative Syndrome Scale*), PANSS-kvarða, sem er margþætt skrá sem samanstendur af fimm þáttum til að meta jákvæð einkenni, neikvæð einkenni, hugsanaóreiðu (disorganised thoughts), vanstillta óvild (uncontrolled hostility)/æsing og kvíða/þunglyndi.

Aðal aukaendapunktur í rannsókn 1, 2 og 4 var klínískur alvarleiki geðklofa samkvæmt Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) kvarða, 7-punkta lækismati á alvarleika sjúkdóms. CGI-S var einnig metið í rannsóknum 3 og 5 sem aukaendapunktur.

Áhrif brexpíprasóls voru einnig metin út frá nokkrum fjölda fyrirframtilgreindra aukaendapunkta: tilteknum atriðum varðandi einkenni geðklofa (PANSS Positive Subscale score-stig, PANSS Negative Subscale score-stig, PANSS Excited Component [PEC] score-stig, jákvæðir og neikvæðir PANSS Marder þættir, hugsanaóreiða, vanstillt óvild/æsingur og kvíði/þunglyndi) og greiningu svörunar (skilgreind sem 30% framför í heildarstigafjölda PANSS borin saman við upphafsgildi og CGI-I-stig 1 [mjög mikil framför] eða 2 [mikil framför]).

Sýnt var fram á verkun í rannsókn 1, bæði hvað varðar brexpíprasól 2 mg/dag og 4 mg/dag og þetta kom einnig fram í rannsókn 2 aðeins hvað varðar brexpíprasól 4 mg/dag og í rannsókn 3 aðeins hvað varðar brexpíprasól 2 mg/dag.

Í viku 6 í rannsókn 4 með sveigjanlegum skömmtum sýndu þátttakendur í brexpíprasól-meðferðarhópnum tölulega meiri framfarir í heildarstigafjölda PANSS heldur en þátttakendur í lyfleysuhópi, þó svo að munurinn í viku 6 hafi ekki náð því að vera tölfræðilega marktækur hvað varðar aðalverkunargreiningu ($p = 0,0560$; sjá töflu 2). Í sömu rannsókn var bætt við virka samanburðarlyfinu, quetiápíni XR sem ekki var gefið samtímis lyfleysu, eingöngu til að staðfesta greiningarnæmið (assay sensitivity), gefið aðskilið lyfleysu.

2. tafla: Niðurstöður rannsókna aðalverkunargreiningar í viku 6 vegna geðklofa

Rannsókn	Meðferðarhópur	n	Aðalverkunarmæling: PANSS			
			Meðaltals-upphafsstig (SD)	LS meðaltalsbreyting frá upphafi (SE)	LS meðaltalsmunur ^a , ^b (95 % CI)	p-gildi
1	Brexpíprasól (2 mg/dag)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brexpíprasól (4 mg/dag)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Lyfleysa	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpíprasól (2 mg/dag)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpíprasól (4 mg/dag)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Lyfleysa	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpíprasól (2 mg/dag)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brexpíprasól (4 mg/dag)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Lyfleysa	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpíprasól (2 mg/dag til 4 mg/dag)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Lyfleysa	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD

Staðalfrávik

SE Staðalskekka
 LS meðaltal Minnstu kvaðröt, meðaltal
 CI Öryggisbil
 * Meðferð tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa
 a Munur (brexpíprasól mínus lyfleysa) sem breyting á meðaltali minnstu kvaðrata frá upphafi í viku 6
 b Meðaltal minnstu kvaðrata (LS), 95% Öryggisbil (CI) og p-gildi einstakra rannsókna fengust með MMRM-tölfraðigreiningu (greining með blönduðu líkani endurtekinna mælinga) sem hér segir: föst áhrif seturs (fixed-effects-of-site), meðferð, koma og samskipti í meðferðartengdum komum til læknis (treatment-by-visit-interaction),- með upphafsskor í upphafi og samskipti vegna einkenna í upphafi í komu sem skýribreytur. Stuðst var við ómótað samdreifnifylki (Unstructured variance-covariance matrix) sem greiningaraðferð.

Aðaltölfraðigreiningin var gerð með því að nota MMRM-líkan með MAR-tilreikningi (tilviljanakennt brottfall). Niðurstöður næmisgreininga með tilreikningi byggðum á lyfleysu (*placebo based multiple imputation*, PMI) voru í samræmi við aðalgreininguna.

Niðurstöður varðandi (megin)aukaniðurstöðubreytur og viðbótarendapunkta studdu aðalendapunktinn.

Í rannsókn 1 kom í viku 6 fram tölfraðilega marktæk framför samkvæmt CGI-S, aðal aukaverkunarmælingunni, einnig varðandi 2 mg/dag og 4 mg/dag, samanborið við skammtahópa sem fengu lyfleysu. Vegna niðurröðunar prófana er aðeins hægt að líta á meiri framför, sem fram kom bæði varðandi 2 mg/dag og 4 mg/dag samkvæmt CGI-S, sem stuðning við rannsóknir 2, 3 og 4 (sjá töflu 3).

3. tafla: Megin aukaverkunarniðurstöður 6 vikna rannsókna á geðklofa

Rannsókn	Meðferðarhópur	n	Megin aukavirknimæling: CGI-S			
			Meðaltals-upphafsstig (SD)	LS meðaltals-breyting frá upphafi (SE)	LS meðaltals-munur ^a (95 % CI)	P-gildi
1	Brexpíprasól (2 mg/dag)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Brexpíprasól (4 mg/dag)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Lyfleysa	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpíprasól (2 mg/dag)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Brexpíprasól (4 mg/dag)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Lyfleysa	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpíprasól (2 mg/dag)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Brexpíprasól (4 mg/dag)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Lyfleysa	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpíprasól* (2 mg/dag til 4 mg/dag) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Lyfleysa	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD Staðalfrávik
 SE Staðalskekka
 LS meðaltal Minnstu kvaðröt, meðaltal
 CI Öryggisbil

- * Meðferð tölfraðilega marktækt betri en lyfleysa
a Munur (brexpíprasól mínus lyfleysa) sem breyting á meðaltali minnstu kvaðrata frá upphafi í viku 6
b Meðalskammtur 3,5 mg/dag

Rannsókn á viðhaldi verkunar

Í rannsókn 5, langtímarannsókn sem miðar að því að meta áframhaldandi áhrif brexpíprasóls með því að meta seinkun á yfirvofandi bakslagi geðklofa, var sjúklingum með geðklofa, sem svöruðu meðferð með brexpíprasóli 1 mg/dag til 4 mg/dag, haldið stöðugum í 12 vikur til 36 vikur og síðan slembiraðað með tvíblindum hætti ýmist til þess að halda áfram meðferð með brexpíprasól-skammti sem hélt þeim stöðugum (n = 96) eða að fá lyfleysu (n = 104) í 52 vikur eða fram að bakslagi.

Í aðalgreiningu á tíma fram að yfirvofandi bakslagi sýndu sjúklingar sem fengu brexpíprasól marktækt lengri tíma fram að bakslagi heldur en sjúklingar sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Í viku 52 dró brexpíprasól (13,5%) úr hættu á yfirvofandi bakslagi um 71% samanborið við lyfleysu (38,5%). Á meðan ástandi var haldið stöðugu bætti brexpíprasól klínísk einkenni (metið samkvæmt aðferðunum PANSS, CGI-S og CGI-I [ANCOVA (samdreifnigreining) LOCF (síðustu athugun haldið áfram)]) og starfshæfni (metið samkvæmt *Global Assessment of Functioning* (GAF) [ANCOVA LOCF] aðferð). Þessar framfarir héldust allt 52 vikna tvíblinda viðhaldsskeiðið hjá sjúklingum sem fengu brexpíprasól en hins vegar hrakaði sjúklingum sem slembiraðað var til að fá lyfleysu samkvæmt mælingu með PANSS, CGI-S og CGI-I og GAF-stigum [ANCOVA LOCF]). Brexpíprasól viðhélt stjórn á einkennum og starfshæfni samanborið við lyfleysu.

Börn

Öryggi og verkun brexpíprasóls í meðferð barna með geðklofa voru rannsökuð í 6-víkna, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 6) og langtíma, 24-mánaða opinni rannsókn. Skammtíma rannsóknin innihélt 110 sjúklinga sem var slembiraðað til að fá brexpíprasól, 101 sjúkling sem var slembiraðað til að fá arípíprasól fyrir greiningarnæmi og 104 sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu en meðalaldur sjúklinganna var 15 ár. Í skammtíma rannsókninni (rannsókn 6), fengu sjúklingar brexpíprasól 2 til 4 mg/dag, arípíprasól 10 til 20 mg/dag eða lyfleysu.

Aðalverkunarendapunktur var skilgreindur sem meðaltalsbreyting heildarstiga frá upphafsgildi að viku 6 á kvarða yfir jákvæð og neikvæð einkenni geðklofa (*Positive and Negative Syndrome Scale*), PANSS-kvarða.

Brexpíprasól 2 til 4 mg/dag og arípíprasól sýndu tölfraðilega marktækan bata í samanburði við lyfleysu fyrir meðalbreytingu frá upphafsgildi í heildarstigafjölda PANSS.

Lokagreining á langtíma rannsóknum með sveigjanlegum skömmtum af brexpíprasól 1 til 4 mg/dag sýndi viðvarandi bata á sjúkdómseinkennum frá upphafsgildi í gegnum 24. mánuð í heildarstigafjölda PANSS.

4. tafla: Meginniðurstöður verkunargreiningar 6 vikna rannsókna á geðklofa hjá sjúklingum á barnsaldri

Rannsókn	Meðferðarhópur	n	Aðalverkunarmæling: PANSS			
			Meðaltals-upphafsstig (SD)	LS meðaltalsbreyting frá upphafi (SE)	LS meðaltalsmunur ^a , ^b (95 % CI)	p-gildi
6	Brexpíprasól (2 mg/dag til 4 mg/dag)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55; -1,10)	0,0136
	Aripíprasól (10 mg/dag til 20 mg/dag)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8; -2,21)	0,0032

Rannsókn	Meðferðarhópur	n	Aðalverkunarmæling: PANSS			
			Meðaltals- upphafsstig (SD)	LS meðaltalsbreyting frá upphafi (SE)	LS meðaltalsmunur ^a ^b (95 % CI)	p-gildi
	Lyfleysa	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SD Staðalfrávik
SE Staðalskekka
LS meðaltal Minnstu kvaðröt, meðaltal
CI Öryggisbil
* Meðferð tölfærðilega marktækt betri en lyfleysa
a Munur (brexpíprasól mínus lyfleysa) sem breyting á meðaltali minnstu kvaðrata frá upphafi í viku 6
b Verkunarsýni nær yfir meðhöndlaða þátttakendur sem fengið hafa verkunarmat við upphafsgildi og a.m.k. einu sinni eftir upphafsgildi fyrir heildarstigafjölda PANSS.

Ennfremur hefur greining á lyfjahvörfum / lyfhrifum verið talin styðja samanburð á klínískum gögnum um verkum hjá unglingum og fullroðnum einstaklingum með geðklofa.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Brexpíprasól frásogast eftir gjöf töflunnar og hámarkspéttni í blóðvökva kom fram innan 4,0 klukkustunda eftir gjöf staks skammts; nýting úr töflulyfjaforminu er 95,1% eftir inntöku. Þéttni brexpíprasóls við jafnvægi næst innan 10 daga til 12 daga frá gjöf skammts. Gjöf 4 mg brexpíprasóltöflu ásamt staðlaðri fituríkri máltíð hafði ekki marktæk áhrif á C_{max} eða AUC brexpíprasóls. Eftir gjöf eins dagsskammts sem og margra dagsskammta af brexpíprasóli eykst útsetning fyrir brexpíprasóli (C_{max} og AUC) í réttu hlutfalli við skammtinn sem gefinn var. Á grundvelli *in vivo* rannsókna er brexpíprasól hvorki hvarfefni né hemill á útflæðisferjur svo sem Multi Drug Resistance (MDR) 1 (Pgp) og BCRP.

Dreifing

Dreifingarrúmmál brexpíprasóls eftir gjöf í bláæð er mikið (1,56 l/kg $\pm$ 0,418 l/kg), sem bendir til utanæðardreifingar. Brexpíprasól er mjög prótínbundið í blóðvökva (meira en 99%), bundið blóðvatnsalbúminu og α 1-sýruglýkóprótíni, og skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur ekki áhrif á prótínbindingu þess. Á grundvelli niðurstaðna úr *in vitro* rannsóknum hafa varfarín, díasepam og dígitoxín ekki áhrif á prótínbindingu brexpíprasóls.

Umbrot

Á grundvelli *in vitro* rannsókna á umbroti þar sem notað var raðbrigða sýtókróm P450 úr mönnum reyndist umbrot brexpíprasóls einkum gerast fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2D6, sem leiðir til myndunar oxunarumbrotsefna. Á grundvelli *in vitro* gagna sýndi brexpíprasól litla eða enga hömlun annarra CYP450-samsætuensíma. *In vivo* umbrotnar brexpíprasól einkum fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2D6 sem leiðir til myndunar oxunarumbrotsefna með aðeins eitt umbrotsefni, DM-3411, sem til staðar er í blóðvökva með meira en 10% útsetningu í blóðvökva.

Við jafnvægi er DM-3411 sem nemur 23,1% til 47,7% af útsetningu (AUC) brexpíprasóls í blóðvökva. Hafa skal í huga að forklínískar *in vivo* rannsóknir hafa sýnt að við klínískt marktæka útsetningu brexpíprasóls blóðvökva var útsetning fyrir DM3411 í heila undir greiningarmörkum. Því er talið að DM3411 eigi ekki þátt í meðferðarverkun brexpíprasóls.

Brotthvarf

Eftir staka inntöku af [¹⁴C]merktum brexpíprasólskammti endurheimtust um það bil 24,6% og 46% af

geislavirka skammtinum í þvagi og saur, í þessari röð. Innan við 1% af óbreyttu brexpíprasóli skildist út með þvagi og um það bil 14% af skammti til inntöku endurheimtust óbreytt í saur. Úthreinsun brexpíprasól töflu til inntöku eftir gjöf einu sinni á dag virðist vera 19,8 ($\pm$ 11,4) ml/klst./kg. Eftir gjöf margra skammta af brexpíprasóli sem gefnir voru einu sinni á dag er lokahelmingunartími brexpíprasóls og helsta umbrotsefnis þess, DM-3411, 91,4 klukkustundir og 85,7 klukkustundir, í þessari röð.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf brexpíprasóls eru í réttu hlutfalli við skammta og óháð tíma, hvort heldur er eftir stakan skammt (0,2 mg til 8 mg) eða marga skammta (0,5 mg til 4 mg) þegar gefinn er einn skammtur á dag.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur

Eftir gjöf staks skammts af brexpíprasóli (2 mg) sýna aldraðir þátttakendur (eldri en 65 ára) svipaða altæka útsetningu brexpíprasóls í líkamanum (C_{max} og AUC) og fullorðnir þátttakendur (18 ára til 45 ára að aldri; sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi að kyn er tölfræðilega marktæk skýribreyta. Útsetning (AUC) fyrir brexpíprasóli var metin 25% meiri hjá konum en körlum (sjá kafla 4.8).

Kynþáttur

Þó svo að ekki hafi farið fram nein sérstök rannsókn á lyfjahlvörfum, þá sýndu þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum engin merki um klínískt marktækan mun tengdan kynþætti varðandi lyfjahlvörf brexpíprasóls.

CYP2D6-arfgerð

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum sýna að þeir sem eru slakir CYP2D6-umbrjótar eru 47% útsettari fyrir brexpíprasóli samanborið við þá sem hafa öflugt umbrot (sjá kafla 4.2).

Reykingar

Á grundvelli rannsókna þar sem notuð eru lifrarensím úr mönnum *in vitro* er brexpíprasól ekki hvarfefni fyrir CYP1A2. Þess vegna er því ekki búist við að reykingar hafi áhrif á lyfjahlvörf brexpíprasóls.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá þátttakendum ($n = 10$) með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} < 30$ ml/mín.), kom fram 68% aukning á AUC brexpíprasóls til inntöku (3 mg stakur skammtur) samanborið við heilbrigða þátttakendur á meðan C_{max} hélst óbreytt. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $CL_{cr} < 60$ ml/mínútu) er ráðlagður hámarksskammtur minnkaður niður í 3 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Hjá þátttakendum ($n = 22$) með mismikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh-flokkar A, B og C), jókst AUC brexpíprasóls til inntöku (2 mg stakur skammtur) samanborið við heilbrigða þátttakendur, um 24% við væga skerðingu á lifrastarfsemi, 60% við miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi og breyttist ekki við alvarlega skerta lifrastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið til alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh-flokkar B og C) er ráðlagður hámarksskammtur minnkaður niður í 3 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Börn

Fjölskammta lyfjahvarfarannsókn (0,5, 1, 2, 3 eða 4 mg/dag) hefur verið gerð hjá 24 börnum á aldrinum 13 ára til 17 ára. Þýðislyfjagreining gaf til kynna að altæk útsetning (C_{max} og AUC) fyrir brexpíprasóli hjá börnum (13 til 17 ára) væri sambærileg og hjá fullorðnum sjúklingum á skammtabilinu frá 0,5 til 4 mg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif sem komu fram í rannsóknunum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum tengdust einkum ýktri lyfjafræðilegri verkun brexpíprasóls. Ekki reyndist unnt að finna nein öryggismörk, hvorki hjá kvendýrum né karldýrum hjá rottum og öpum, á grundvelli AUC_{0-24 klst.} við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum sem nemur 4 mg/dag.

Eiturhrif á hjarta og æðakerfi

Eftir inntöku lækkaði brexpíprasól blóðþrýsting og lengdi QT-bil í lyfjafræðilegri rannsókn sem tengist öryggi hjá hundum með meðvitund, í rannsóknunum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá karl- og kvendýrum hjá öpum og í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum karlkyns og kvenkyns hundum. Áhrif brexpíprasóls til lækkunar blóðþrýstings er rakin til væntanlegrar hömlunar α 1-adrenóvíðtaka í útlægum æðum.

Eiturverkanir á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrif

Brexpíprasól sýndi ekki neinar hugsanlegar eiturverkanir á erfðafni, hvorki í *in vitro* né *in vivo* rannsóknunum við klínískt marktæka útsetningu. Brexpíprasól til inntöku jók ekki tíðni æxla í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum bæði hjá karldýrum og kvendýrum hjá rottum og hjá karldýrum músa við útsetningu sem nam allt að 4,4-földum og 3,1-földum ráðlögðum hámarksskammti hjá mönnum. Hjá kvendýrum músa kom fram aukin tíðni kirtilkrabbameins og blandæxla í mjólkurkirtlum og „pars distalis“ kirtilæxli í heildadingli kom fram við svipaða útsetningu eða jafnvel lægri en klínískt marktæka útsetningu: þessi krabbamein af völdum prólaktíns komu einnig fram hjá nagdýrum með öðrum geðrofslyfjum og klínískt mikilvægi þeirra er ekki þekkt.

Eiturverkanir á æxlun

Gjöf brexpíprasóls til inntöku hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra hjá rottum en lengdi síðgangmál og dró úr frjósemi kvendýra hjá rottum við svipaða útsetningu eða jafnvel lægri en klínískt marktæka útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Marktækt aukið fanglát fyrir hreiðrun kom fram við skammta allt upp í 4,1-falda klíníska útsetningu við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Í rannsóknunum á eiturverkunum á þroska hjá fósturvísu og fósturum reyndist brexpíprasól ekki vansköpunarvaldur hjá rottum eftir inntöku allt að útsetningu (á grundvelli upplýsinga varðandi fanglausar rottur) sem náðist við klínískar aðstæður með ráðlögðum hámarksskammti hjá mönnum. Hjá kanínum sást vansköpun á hrygg hjá 3 fósturum í 2 gotum við skammta brexpíprasóls til inntöku sem ollu eiturverkunum hjá móður, sem samsvarar klínískri útsetningu sem nemur um það bil 16,5-földum ráðlögðum hámarksskammti hjá mönnum.

Vart varð við seinkun vaxtar og líkamlegs þroska og skertan lífvænleika hjá afkvæmum við skammta brexpíprasóls sem ollu eiturverkunum á móður í rannsókn á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir got hjá rottum sem fengu lyfið til inntöku.

Hjá ungafullum rottum, eftir gjöf til inntöku, fannst brexpíprasól í fóstri og mjólk í þéttni sem almennt var sambærileg við það sem sést í blóði móður.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Brexpíprasól er mjög þrávirkt og safnast fyrir í lífverum í miklum mæli en er ekki eitrad fyrir umhverfið: hugsanleg uppsöfnun brexpíprasóls í fæðukeðjum á landi gæti verið áhyggjuefni (sjá kafla 6.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Örkristallaður sellulósi
Lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Magnesium stearat
Eimað vatn

Töfluhúð

Hýprómellósi (E 464)
Talkúm (E 553b)
Títandíoxíð (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, rautt, svart)

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, rautt)

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult)

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, svart)

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (rautt, svart)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

RXULTI 0,25 mg og 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur í ál/PVC þynnum.

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

10, 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur í ál/PVC þynnum.

RXULTI 2 mg, 3 mg og 4 mg filmuhúðaðar töflur

28 eða 56 filmuhúðaðar töflur í ál/PVC þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið getur verið hættulegt fyrir lífríkið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/001 (28 filmuhúðaðar töflur)

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/002 (28 filmuhúðaðar töflur)

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/003 (10 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/18/1294/004 (28 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/18/1294/008 (56 filmuhúðaðar töflur)

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/005 (28 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/18/1294/009 (56 filmuhúðaðar töflur)

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/006 (28 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/18/1294/010 (56 filmuhúðaðar töflur)

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/18/1294/007 (28 filmuhúðaðar töflur)

EU/1/18/1294/011 (56 filmuhúðaðar töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,25 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1294/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RXULTI 0,25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

RXULTI 0,25 mg filmhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1294/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

RXULTI 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

RXULTI 0,5 mg filmhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RXULTI 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RXULTI 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RXULTI 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af brexpíprasóli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá fylgiseðil með frekari upplýsingum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

RXULTI 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur
RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur
brexpíprasól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RXULTI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RXULTI
3. Hvernig nota á RXULTI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RXULTI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RXULTI og við hverju það er notað

RXULTI inniheldur virka efnið brexpíprasól sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast geðrofslyf.

Það er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og unglingum 13 ára og eldri með geðklofa, sjúkdóm með einkenni svo sem að heyra, sjá eða skynja hluti sem ekki eru til staðar, tortryggni, samhengislaust tal og hegðan og tilfinningalegt fálæti. Fólk með þennan sjúkdóm getur einnig verið haldið þunglyndi, sektarkennd, kvíða eða spennu.

RXULTI getur komið að gagni við að halda einkennum í skefjum og koma í veg fyrir bakslag meðan á meðferð stendur.

2. Áður en byrjað er að nota RXULTI

Ekki má nota RXULTI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir brexpíprasóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum ef

- þú finnur samtímis fyrir hita, svita, hraðari öndun, vöðvastífleika og sleni eða syfju (geta verið einkenni illkynja sefunarheilkennis).
- fram koma einhverjar hugsanir eða tilfinningar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg. Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshegðun eru líklegri í upphafi meðferðar.
- þú eða fjölskylda þín/umönnunaraðili takið eftir sterkri og sífelldri löngun hjá þér til þess að hegða þér á þann hátt sem er ólíkt þér og að þú getir ekki staðist þær skyndihvatir, löngun eða

freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra. Þetta er kallað hvatastjórnunarröskun og getur m.a. falið í sér hegðun eins og spilafíkn, óhóflegt át eða eyðslu, óeðlilega mikla kynhvöt eða það að vera upptekinn af auknum kynferðislegum hugsunum eða tilfinningum. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn eða stöðva meðferðina.

- um er að ræða einhverja kyngingarörðugleika.
- um er eða var að ræða fáar hvítar blóðfrumur í blóði og vart verður sótthita eða önnur merki um sýkingu. Þetta kann til dæmis að vera tilfellið ef önnur lyf fækkuðu hvítu blóðfrumunum áður fyrr. Læknirinn mun reglulega fylgjast með hvítum blóðfrumum í blóði til að draga úr hættu á sjúkdómum sem nefnast hvítfrumnafeð, daufkyrningafæð og kyrningaleysi. Mikilvægt er að fylgjast reglulega með blóði því þetta getur verið banvænt. Læknirinn mun stöðva meðferðina tafarlaust ef hvítum blóðfrumum fækkar um of.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en RXULTI er notað eða meðan á meðferð stendur ef

- til staðar eru eða hafa verið hjartakvillar eða saga um heilablóðfall, einkum ef þú veist að þú ert með aðra áhættuþætti fyrir heilablóðfalli.
- um er að ræða vitglöp (minnisleysi eða aðra andlega skerðingu), sérstaklega ef þú ert aldraður/öldruð.
- um er að ræða óreglulegan hjartslátt eða ef einhver annar í fjölskyldunni hefur sögu um óreglulegan hjartslátt (þ.m.t. svokallaða lengingu á QT-bili sem sést á hjartarafriti). Láttu lækninn vita ef þú tekur önnur lyf sem vitað er að geta lengt QT-bilið.
- um er að ræða blóðsaltaójafnvægi (vandamál er tengjast magni salta í blóði).
- um er eða var að ræða lágan eða háan blóðþrýsting.
- um er að ræða sögu um blóðtappa eða ef einhver í fjölskyldu þinni hefur sögu um blóðtappa, þar sem lyf við geðklofa hafa verið tengd myndun blóðtappa.
- um er að ræða sundl þegar þú stendur upp vegna blóðþrýstingsfalls, sem getur valdið yfirliði.
- til staðar eru eða hafa verið kvillar sem tengjast hreyfingum sem nefnast utanstrýmueinkenni. Þetta gætu m.a. verið rykkjóttar hreyfingar, krampar, eirðarleysi eða hægar hreyfingar.
- ef til staðar hefur verið eða ef fram kemur eirðarleysi og vanhæfni við að sitja kyrr. Þessi einkenni geta komið fram snemma í meðferðinni. Láttu lækninn vita ef þetta gerist.
- um er að ræða sykursýki eða áhættuþætti fyrir sykursýki (t.d. offitu, eða ef einhver annar í fjölskyldunni þinni hefur sykursýki). Læknirinn þarf að fylgjast reglulega með blóðsykrinum, þar sem hann kann að hækka af völdum lyfsins. Einkenni um háan blóðsykur eru mikill þorsti, mikil þvaglát, aukin matarlyst og máttleysi.
- um er að ræða sögu um flog (köst) eða flogaveiki.
- fæða, magasýra eða munnvatn hefur borist ofan í lungun með öndun og olli sjúkdómi sem nefnist ásvelgingarlungnabólga.
- um er að ræða hækkuð gildi hormónsins prolaktíns eða ef þú ert með æxli í heildadanglingi.

Þyngdaraukning

Lyfið getur valdið verulegri þyngdaraukningu sem getur haft áhrif á heilsuna. Læknirinn mun því fylgjast reglulega með þyngd þinni og blóðfitu.

Líkamshiti

Forðist það að verða mjög heitt eða verða fyrir vökvaskorti á meðan RXULTI er tekið. Stundið ekki of mikla þjálfun og drekkið mikið af vatni.

Börn og unglingar

Börn yngri en 13 ára eiga ekki að taka lyfið. Öryggi og verkun voru ekki metin hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða RXULTI

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

RXULTI getur aukið áhrif lyfja sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting. Látið lækninn vita ef tekin eru lyf til að hafa stjórn á blóðþrýstingi.

Ef RXULTI er tekið samhliða ákveðnum lyfjum gæti lækinn þurft að aðlag skammt RXULTI eða hinna lyfjanna. Það er sérlega mikilvægt að nefna eftirfarandi lyf við lækinn:

- lyf til að leiðrétta hjartsláttartakt (svo sem kínín),
- þunglyndislyf eða náttúrulyf sem notuð eru til að meðhöndla þunglyndi og kvíða (svo sem flúoxetín, paroxetín, jóhannesarjurt),
- sveppalyf (svo sem ítrakónazól),
- ketókónazól (notað til að meðhöndla Cushing-heilkenni þegar líkaminn framleiðir of mikið af kortisóli)
- tiltekin lyf við sýkingum af HIV-veiru (svo sem rítónavír),
- krampastillandi lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki (svo sem karbamazepín, fenóbarbital),
- sýklalyf til að meðhöndla bakteríusýkingar (svo sem klarítrómýsín),
- ákveðin sýklalyf sem notuð eru sem meðferð við berklum (svo sem rífampísín),
- lyf á borð við moxífloxasín (sýklalyf) sem vitað er að lengja QT-bilið (mikilvæg mæling sem gerð er á starfsemi hjartans með hjartarafriti),
- lyf sem breyta þéttni salta í líkamanum (valda svonefndu blóðsaltaójafnvægi), til dæmis vatnstöflur á borð við fúrósemíð, bendróflúmeþíasíð),
- lyf sem auka magn ensíms sem nefnist kreatínínfosfókínasi (CPK), til dæmis lyf sem nefnast statín, svo sem simvastatín, sem minnka kólestról í blóði,
- lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, svo sem kóðín (hóastastillandi lyf) eða morfín (notað við miklum verkjum).

Notkun RXULTI með mat eða áfengi

RXULTI má taka með eða án fæðu. Forðast skal áfengisneyslu því það getur haft áhrif á hvernig lyfið verkar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með því að taka RXULTI á meðgöngu. Ef þú ert á barneignaraldri ættirðu að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku RXULTI stendur. Börn mæðra sem taka lyfið á síðasta þriðjungi meðgöngu geta sýnt eftirtalin einkenni: skjálfti, vöðvastífni og/eða vöðvaslappleiki, syfja, eirðarleysi, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við fæðugjöf. Ef barnið fær einhver þessara einkenna skaltu hafa samband við lækinn.

Ráðfærðu þig við lækinn um það hvernig best sé að næra barnið ef þú tekur RXULTI.

Læknirinn mun vega og meta kosti meðferðarinnar fyrir þig og kosti brjóstgjafar fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Mögulegt er að lyfið geti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gættu þess að þig sundli ekki eða syfji fyrir akstur eða notkun véla. Ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en vitað er að lyfið hefur ekki neikvæð áhrif.

RXULTI inniheldur laktósa

Hafi lækinn sagt að þú sért með óþol fyrir nokkrum sykurtegundum, skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á RXULTI

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þér verður alla jafnan gefið lyfið í auknum skömmtum sem hér segir:

Fyrir fullorðna:

- taktu eina 1 mg filmuhúðaða töflu á dag fyrstu 4 dagana,

- taktu tvær 1 mg filmuhúðaðar töflur á dag frá 5. degi til 7. dags,
- taktu eina filmuhúðaða töflu á dag frá 8. degi, í þeim styrkleika sem lækinnirinn hefur ávísað.

Fyrir börn:

- taktu eina 0,5 mg filmuhúðaða töflu á dag fyrstu 4 dagana,
- taktu eina 1 mg filmuhúðaðar töflur á dag frá 5. degi til 7. dags,
- taktu eina filmuhúðaða töflu á dag frá 8. degi, í þeim styrkleika sem lækinnirinn hefur ávísað.

Þó getur lækinnirinn ávísað minni eða stærri skammt upp í að hámarki 4 mg einu sinni á dag.

Ekki skiptir máli hvort lyfið sé tekið með eða án fæðu.

Ef þú tókst annað lyf til að meðhöndla geðklofa áður en gjöf RXULTI hófst mun lækinnirinn ákveða hvort stöðva eigi töku hins lyfsins í áföngum eða tafarlaust og hvernig aðlaga skuli skammtinn af RXULTI. Lækinnirinn mun einnig gefa þér upplýsingar um hvað þú eigir að gera ef þú skiptir úr RXULTI yfir í annað lyf.

Sjúklingar með nýrnakvilla

Ef um er að ræða nýrnakvilla getur verið að lækinnirinn aðlagi skammt lyfsins.

Sjúklingar með lifrarkvilla

Ef um er að ræða lifrarkvilla getur verið að lækinnirinn aðlagi skammt lyfsins.

Ef tekinn er stærri skammtur RXULTI en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið stærri skammt af RXULTI en lækinnirinn hefur ávísað skaltu umsvifalaust hafa samband við lækinninn eða næsta sjúkrahús. Mundu að taka umbúðirnar af lyfinu með þér þannig að ljóst sé hvað þú tókst.

Ef gleymist að taka RXULTI

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir því. Hins vegar, ef það er nánast komið að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og halda áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að taka. Ef gleymist að taka tvo eða fleiri skammta á að hafa samband við lækinninn.

Ef hætt er að nota RXULTI

Ef þú hættir að nota lyfið hættir það að virka. Jafnvel þótt þér líði betur skaltu hvorki breyta né hætta að taka dagskammtinn af RXULTI nema lækinnirinn gefi fyrirmæli um það þar sem einkennin geta komið aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðan á meðferð stendur getur orðið vart eftirfarandi aukaverkana sem brýnt er að lækinnir athugi. Láttu lækinninn **tafarlaust** vita ef um er að ræða:

- hugsanir eða tilfinningar um að skaða þig eða fremja sjálfsvíg, sjálfsvígstilraun (*sjaldgæf aukaverkun*, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- sambland af hita, svitamyndun, vöðvastífleika og sleni eða syfju. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast illkynja sefunarheilkenni (ekki er vitað hvað þetta kemur fyrir hjá mörgum einstaklingum).
- óreglulegur hjartsláttur sem stafað getur af óeðlilegum taugaboðum í hjarta, óeðlilegt línurit kemur fram við skoðun á hjarta (hjartarafrit), QT lenging - ekki er vitað hvað þetta kemur fyrir hjá mörgum einstaklingum.
- einkenni tengd blóðtöppum í bláæðum, sérstaklega í fótleggjum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði á fótleggnum) sem geta borist með blóðæðum til lungna og valdið brjóstverk og

öndunarerfðleikum (*sjaldgæf aukaverkun*, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- við blóðrannsókn getur verið að læknirinn sjái hærri gildi prólaktíns í blóði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- útbrot,
- þyngdaraukning,
- hvíldaróþol (óþægileg tilfinning um innra eirðarleysi og sterk þörf fyrir að vera stanslaust á iði),
- sundl,
- skjálfti,
- syfja,
- niðurgangur,
- ógleði,
- verkur í efri hluta kviðar,
- bakverkur,
- verkur í örmum eða fótleggjum eða hvort tveggja,
- við blóðrannsókn getur verið að læknirinn sjái hærri gildi kreatínkínasa (nefnist einnig kreatínínfosfókínasi) í blóði (mikilvægt ensím fyrir starfsemi vöðva).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð (t.d. þroti í munni, tungu, andliti og hálsi, kláði, ofsakláði),
- Parkinsonsheilkenni - kvilli með mörg mismunandi einkenni, þar á meðal minnkaðar eða hægar hreyfingar, hægar hugsanir, rykkir þegar útlímur eru hreyfðir (tannhjólástirðnun í hreyfingum), fætur dregnir, skjálfti, lítil eða engin svipbrigði í andliti, vöðvastirðleiki, slef,
- sundl þegar staðið er upp sem orsakast af blóðþrýstingsfalli, sem getur valdið yfirliði,
- hósti,
- tanneyðing eða -skemmdir,
- vindgangur,
- vöðvaverkir,
- hár blóðþrýstingur,
- í blóðprufu getur verið að læknirinn sjái hærri gildi þriglýseríða í blóði,
- í blóðprufu getur verið að læknirinn sjái hærri gildi lifrarensíma.

Aðrar aukaverkanir (ekki er vitað hvað þetta kemur fyrir hjá mörgum einstaklingum):

- flogakast,
- vöðvaslappleiki, eymsli eða verkur og einkum ef saman fer vanlíðan, hár hiti eða dökkleitt þvag. Slíkt getur orsakast af óeðlilegu niðurbroti vöðva sem getur verið lífshættulegt og valdið nýrnakvilla (ástand sem nefnist rákvöðvalýsa),
- fráhrarfseinkenni hjá nýburum ef móðirin tók lyfið á meðgöngu,
- ekki unnt að standast skyndihvatir, löngun eða freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra, eins og til dæmis:
 - sterkar skyndihvatir til að stunda fjárhættuspil þrátt fyrir alvarlegar afleiðingar fyrir þig eða fjölskylduna,
 - breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi og hegðun sem hefur áhrif á þig eða aðra, til dæmis aukin kynhvöt,
 - stjórnlaus og óhófleg innkaup,
 - átköst (borða mikinn mat á stuttum tíma) eða árátuát (borða meiri mat en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið).

Láttu lækninn vita ef þú upplifir eitthvað af ofangreindu. Læknirinn ræðir leiðir til að hafa stjórn á eða draga úr einkennum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RXULTI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og ytri öskju á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RXULTI filmuhúðaðar töflur innihalda

- Virka innihaldsefnið er brexpíprasól.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,25 mg af brexpíprasóli.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af brexpíprasóli.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af brexpíprasóli.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af brexpíprasóli.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af brexpíprasóli.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 4 mg af brexpíprasóli.
- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:

Laktósaæinhýdrat (sjá kafla 2, „RXULTI inniheldur laktósa“), maíssterkja, örkristallaður sellulósi, lítið útskiptur hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíum sterat, eimað vatn

Töfluhúð:

Hýprómellósi (E 464), talkúm (E 553b), títaníoxíð (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, rautt, svart)

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, rautt)

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult)

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (gult, svart)

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

Járnoxíð (E 172) (rautt, svart)

Lýsing á útliti RXULTI filmuhúðaðra taflna og pakkningastærðir

RXULTI 0,25 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrúnar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 0.25 á annarri hliðinni.

RXULTI 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósappelsínugular, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 0.5 á annarri hliðinni.

RXULTI 1 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósngular, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 1 á annarri hliðinni.

RXULTI 2 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósgrænar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 2 á annarri hliðinni.

RXULTI 3 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósfiólubláar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 3 á annarri hliðinni.

RXULTI 4 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, kringlóttar, 6 mm í þvermál, lítið eitt kúptar og með skábrúnum, með íþrykkt BRX og 4 á annarri hliðinni.

RXULTI filmuhúðaðar töflur koma fyrir í ál/PVC þynnum sem innihalda 10, 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmörk

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E

Τηλ: +30 214 444 9670

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited

Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 02 00 63 27 10

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Malta

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 4600 720

PortugalLundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.

Tel: +351 21 00 45 900

România

Swixx Biopharma S.R.L

Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

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

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.