

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film
RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film
RXULTI 1 mg compresse rivestite con film
RXULTI 2 mg compresse rivestite con film
RXULTI 3 mg compresse rivestite con film
RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 45,8 mg di lattosio (come monoidrato).

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 45,5 mg di lattosio (come monoidrato).

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 45 mg di lattosio (come monoidrato).

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 44,1 mg di lattosio (come monoidrato).

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 43,1 mg di lattosio (come monoidrato).

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di brexpiprazolo.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene circa 42,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore marrone chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 0.25 incise su un lato.

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore arancione chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 0.5 incise su un lato.

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore giallo chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 1 incise su un lato.

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore verde chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 2 incise su un lato.

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 3 incise su un lato.

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore bianco, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 4 incise su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RXULTI è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti di età pari e superiore a 13 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione adulta

La dose iniziale raccomandata per brexpiprazolo è di 1 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 4. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del paziente, la dose di brexpiprazolo può essere titolata a 2 mg una volta al giorno dal giorno 5 al giorno 7 e successivamente a 4 mg al giorno 8. L'intervallo della dose target raccomandata va da 2 mg a 4 mg una volta al giorno. La dose massima giornaliera raccomandata è di 4 mg.

Popolazione pediatrica

La dose iniziale raccomandata per brexpiprazolo è di 0,5 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 4. La dose di brexpiprazolo deve essere titolata a 1 mg una volta al giorno dal giorno 5 al giorno 7 e successivamente a 2 mg al giorno 8. Gli incrementi settimanali della dose possono essere effettuati con incrementi di 1 mg in base alla risposta clinica e alla tollerabilità. L'intervallo della dose target raccomandata va da 2 mg a 4 mg una volta al giorno. La dose massima giornaliera raccomandata è di 4 mg.

Passaggio da altri antipsicotici a brexpiprazolo

Quando si passa da altri antipsicotici a brexpiprazolo, si deve considerare una titolazione crociata

graduale, con interruzione graduale del precedente trattamento mentre si inizia la terapia con brexpiprazolo.

Passaggio ad altri antipsicotici da brexpiprazolo

Quando si passa ad altri antipsicotici da brexpiprazolo, non è necessaria alcuna titolazione crociata graduale. Il nuovo antipsicotico deve essere iniziato alla sua dose più bassa e brexpiprazolo interrotto. Occorre considerare che la concentrazione plasmatica di brexpiprazolo diminuirà gradualmente e sarà completamente eliminata in 1-2 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di brexpiprazolo nel trattamento della schizofrenia in pazienti di età pari e superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è possibile consigliare una dose minima efficace/sicura in questa popolazione.

Compromissione renale

La dose massima raccomandata nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave è ridotta a 3 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La dose massima raccomandata nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (punteggio di Child-Pugh ≥ 7) è ridotta a 3 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2D6

Nei pazienti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2D6, è necessario modificare il dosaggio dimezzando le dosi raccomandate. Per i metabolizzatori lenti noti del CYP2D6, durante l'assunzione di inibitori forti o moderati del CYP3A4, sono necessarie ulteriori modifiche del dosaggio a un quarto della dose raccomandata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Aggiustamenti posologici dovuti a interazioni

Nei pazienti che assumono allo stesso tempo forti inibitori/induttori del CYP3A4 o forti inibitori del CYP2D6 sono necessari aggiustamenti della dose. Se si interrompe l'inibitore/induttore del CYP3A4 o l'inibitore del CYP2D6 può essere necessario riportare la dose di brexpiprazolo alla dose utilizzata prima dell'inizio della terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5). In caso di reazioni avverse nonostante gli aggiustamenti della dose di RXULTI, deve essere rivalutata la necessità dell'uso concomitante di RXULTI e di un inibitore del CYP2D6 o di CYP3A4.

Tabella 1: Aggiustamenti posologici di RXULTI nei pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 e per l'uso concomitante con inibitori del CYP

Fattori	Aggiustamento della dose
Metabolizzatori lenti del CYP2D6	
Metabolizzatori lenti noti del CYP2D6	Somministrare metà della dose raccomandata
Metabolizzatori lenti noti del CYP2D6 che assumono inibitori forti/moderati del CYP3A4	Somministrare un quarto della dose raccomandata
Pazienti che assumono inibitori del CYP2D6 e/o inibitori del CYP3A4	
Forti inibitori del CYP2D6	Somministrare metà della dose raccomandata
Forti inibitori del CYP3A4	Somministrare metà della dose raccomandata
Inibitori forti/moderati del CYP2D6 con inibitori forti/moderati del CYP3A4	Somministrare un quarto della dose raccomandata

Pazienti che assumono induttori forti del CYP3A4

Se brexpiprazolo viene utilizzato in concomitanza con induttori forti del CYP3A4 (ad esempio rifampicina), in un paziente stabilizzato che assume brexpiprazolo è necessario titolare gradualmente la dose giornaliera di brexpiprazolo fino a raddoppiare la dose raccomandata nel corso di 1-2

settimane. Successivamente, se in base alla risposta clinica è necessario regolare ulteriormente la dose, questa può essere aumentata fino a un massimo di tre volte la dose giornaliera raccomandata. Quando brexpiprazolo viene usato in concomitanza con induttori forti del CYP3A4, la dose giornaliera non deve superare 12 mg. È preferibile suddividere la somministrazione di brexpiprazolo in due volte al giorno, poiché la somministrazione in una sola volta al giorno determina una fluttuazione elevata tra i livelli minimi e di picco (vedere paragrafo 4.5).

Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera dipendente dal tempo e possono essere necessarie almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo l'inizio dell'assunzione. Al contrario, dopo l'interruzione, il declino dell'induzione del CYP3A4 può richiedere almeno 2 settimane.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di brexpiprazolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 13 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento antipsicotico, il miglioramento delle condizioni cliniche del paziente può richiedere da diversi giorni ad alcune settimane. I pazienti devono essere strettamente monitorati per l'intero periodo.

Idea e comportamento suicidario

Il verificarsi di un comportamento suicidario è insito nelle malattie psicotiche e nei disturbi dell'umore e in alcuni casi è stato segnalato subito dopo l'inizio o il cambio di una terapia antipsicotica, incluso il trattamento con brexpiprazolo (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento antipsicotico deve essere accompagnato da una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio.

Disturbi cardiovascolari

Brexpiprazolo non è stato valutato nei pazienti con anamnesi di infarto miocardico/cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare clinicamente significativa, poiché tali pazienti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche.

Brexpiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia cardiovascolare documentata (anamnesi di infarto miocardico o cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare, condizioni che possono predisporre i pazienti all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antipertensivi) o all'ipertensione (comprese le forme accelerate o maligne).

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti trattati con antipsicotici può svilupparsi il prolungamento dell'intervallo QT. Nelle sperimentazioni cliniche, sono stati segnalati solo pochi casi non gravi di prolungamenti dell'intervallo QT associati a brexpiprazolo. Si deve prestare cautela quando si prescrive brexpiprazolo a pazienti con malattia cardiovascolare documentata, con anamnesi familiari di prolungamento dell'intervallo QT, squilibrio elettrolitico o in caso di uso concomitante di altri medicinali che si ritiene prolunghino l'intervallo QT (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Tromboembolia venosa

Casi di tromboembolia venosa (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Dal momento che i

pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con brexpiprazolo e devono essere adottate misure preventive.

Ipotensione ortostatica e sincope

Le reazioni avverse correlate all'ipotensione ortostatica possono includere capogiro, leggera confusione mentale e tachicardia. Generalmente questi rischi sono massimi all'inizio del trattamento con antipsicotici e durante l'aumento della dose. I pazienti a maggiore rischio di queste reazioni avverse (ad es. anziani) o a maggiore rischio di sviluppare complicanze ipotensive, comprendono soggetti con disidratazione, ipovolemia, trattamento con medicinali antipertensivi, anamnesi di malattia cardiovascolare (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, ischemia, o anomalie della conduzione), anamnesi di malattia cerebrovascolare, nonché i pazienti che sono naïve agli antipsicotici. In questi pazienti, deve essere valutata una dose iniziale più bassa e una titolazione più lenta e vanno monitorati i segni vitali ortostatici (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

In associazione al trattamento antipsicotico, incluso brexpiprazolo (vedere paragrafo 4.8), è stato segnalato un complesso di sintomi potenzialmente fatali denominato sindrome neurolettica maligna (SNM). Le manifestazioni cliniche della SNM sono iperpiressia, rigidità muscolare, stato mentale alterato ed evidenza di instabilità autonoma (polso o pressione arteriosa irregolare, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere aumento della creatinfosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, è necessario interrompere immediatamente brexpiprazolo.

Sintomi extrapiramidali (EPS, *extrapyramidal symptoms*)

I sintomi extrapiramidali (compresa la distonia acuta) sono effetti noti della classe degli antipsicotici. Brexpiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi documentata di EPS.

Discinesia tardiva

Nei pazienti trattati con antipsicotici può svilupparsi una sindrome caratterizzata da movimenti discinetici, involontari e potenzialmente irreversibili. Sebbene la prevalenza della sindrome sembri essere massima tra gli anziani, specialmente le donne anziane, è impossibile affidarsi alle stime di prevalenza per prevedere, all'inizio del trattamento antipsicotico, quali pazienti possono sviluppare la sindrome. Se in un paziente in terapia con brexpiprazolo compaiono segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve valutare la riduzione della dose o l'interruzione della somministrazione. Questi sintomi possono peggiorare temporaneamente o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento.

Reazioni avverse cerebrovascolari

Le sperimentazioni cliniche controllate con placebo su alcuni antipsicotici in pazienti anziani con demenza hanno mostrato un'incidenza maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari (accidenti cerebrovascolari e attacchi ischemici transitori), inclusi casi fatali, rispetto ai soggetti trattati con placebo.

Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza

Brexpiprazolo non è stato studiato nei pazienti anziani con demenza e non è raccomandato per il trattamento dei pazienti anziani con demenza dato il rischio aumentato di mortalità complessiva.

Iperglicemia e diabete mellito

Nei pazienti trattati con antipsicotici atipici è stata segnalata iperglicemia, in alcuni casi estrema e associata a chetoacidosi, a coma iperosmolare oppure al decesso. I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti alle complicanze gravi includono obesità e anamnesi familiare di diabete. I pazienti trattati con qualsiasi tipo di antipsicotici, incluso brexpiprazolo, devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza). Prima o subito dopo l'inizio del trattamento antipsicotico deve essere valutata la glicemia a digiuno. Durante il trattamento a lungo termine devono essere monitorati regolarmente i livelli glicemici per identificare l'eventuale peggioramento del controllo glicemico.

Aumento ponderale e dislipidemia

Gli antipsicotici, incluso brexpiprazolo, sono stati associati ad alterazioni metaboliche, che possono includere aumento ponderale e dislipidemia. All'aumentare della durata del trattamento con brexpiprazolo è stato osservato un aumento della frequenza dell'aumento ponderale (vedere paragrafo 4.8). All'inizio del trattamento deve essere valutato il profilo lipidico. Al basale e durante il trattamento, si raccomanda il monitoraggio clinico del peso e del profilo lipidico.

Crisi convulsive

Come per altri antipsicotici, brexpiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi documentata di disturbo convulsivo o di altre condizioni che potenzialmente abbassano la soglia per le crisi convulsive. Durante l'uso di brexpiprazolo sono state segnalate crisi convulsive (vedere paragrafo 4.8).

Regolazione della temperatura corporea

Agli antipsicotici è stato attribuito l'effetto di compromettere la capacità del corpo di ridurre la temperatura corporea interna. Si consiglia di prestare adeguata attenzione nel prescrivere brexpiprazolo a pazienti che andranno incontro a situazioni che possono contribuire all'innalzamento della temperatura corporea interna, ad esempio, esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, assunzione di medicinali concomitanti con attività anticolinergica o predisposizione alla disidratazione.

Disfagia

L'uso degli antipsicotici è stato associato a dismotilità esofagea e aspirazione. Brexpiprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di polmonite da aspirazione.

Disturbi del controllo degli impulsi

Nei pazienti trattati con brexpiprazolo sono stati segnalati disturbi del controllo degli impulsi, compreso il disturbo da gioco d'azzardo. I pazienti possono manifestare un incremento degli impulsi, in particolare per il gioco d'azzardo, e l'incapacità di controllare tali impulsi durante l'assunzione di brexpiprazolo. Altri impulsi segnalati sono: comportamenti sessuali compulsivi, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata, e altri comportamenti impulsivi e compulsivi. I pazienti con storia pregressa di disturbi del controllo degli impulsi possono presentare un rischio aumentato e devono essere monitorati attentamente. Dato che i pazienti possono non riconoscere tali comportamenti come anormali, è importante che durante l'assunzione di brexpiprazolo i medici prescrittori chiedano ai pazienti stessi, o a chi li assiste, informazioni sul possibile sviluppo di nuovi disturbi del controllo degli impulsi o sul peggioramento dei disturbi esistenti, o sulla comparsa di altri comportamenti compulsivi. Va notato che i sintomi dei disturbi del controllo degli impulsi possono essere associati al disturbo di base, tuttavia, in alcuni casi è stato osservato l'arresto degli impulsi in seguito alla riduzione della dose o alla sospensione della terapia con il medicinale. I comportamenti compulsivi, se non riconosciuti, possono causare pericolo per il paziente e per altre persone. Se un paziente sviluppa tali impulsi durante l'assunzione di brexpiprazolo, prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione della terapia con il medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Durante il trattamento con antipsicotici sono stati segnalati casi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi (compresi casi fatali). I possibili fattori di rischio per la leucopenia/neutropenia includono bassa conta leucocitaria (WBC, *White Blood Cell*) preesistente e anamnesi di leucopenia/neutropenia iatrogena. I pazienti con bassi livelli di WBC preesistenti o anamnesi di leucopenia/neutropenia iatrogena devono ricevere un monitoraggio frequente dell'esame emocromocitometrico completo (CBC, *Complete Blood Count*) nei primi mesi di terapia interrompendo brexpiprazolo al primo segno di declino dei livelli di WBC, in assenza di altri fattori causali. I pazienti con neutropenia devono essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale febbre o altri segni o sintomi di infezione e trattati tempestivamente in presenza di tali segni o sintomi. Nei pazienti con neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili $< 1\,000/\text{mm}^3$) si deve interrompere brexpiprazolo e monitorare i livelli di WBC fino al recupero.

Prolattina

Brexpiprazolo può aumentare i livelli di prolattina. Gli aumenti associati al trattamento con brexpiprazolo sono generalmente lievi e possono ridursi durante la somministrazione; tuttavia, in alcuni casi rari, l'effetto può persistere durante la somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio

RXULTI compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Brexpiprazolo viene metabolizzato prevalentemente mediante CYP3A4 e CYP2D6.

Potenziale per altri medicinali di influenzare brexpiprazolo

Inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 7 giorni), un potente inibitore del CYP3A4, assieme a una singola dose orale di brexpiprazolo da 2 mg ha aumentato l'AUC di brexpiprazolo del 97 % e non ha determinato variazioni della C_{max} . In base ai risultati degli studi di interazione, si raccomanda di aggiustare la dose di brexpiprazolo, dimezzandola, quando brexpiprazolo viene somministrato in concomitanza di forti inibitori del CYP3A4 (itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir e claritromicina).

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di rifampicina (600 mg due volte al giorno per 12 giorni), un potente induttore del CYP3A4, assieme a una singola dose orale di brexpiprazolo da 4 mg ha determinato una diminuzione approssimativa rispettivamente del 31 % nella C_{max} e del 73 % nella AUC di brexpiprazolo. Se brexpiprazolo viene usato in concomitanza con forti induttori del CYP3A4 (ad esempio carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)) la dose totale giornaliera necessaria di brexpiprazolo deve essere aumentata approssimativamente del triplo rispetto alla dose giornaliera raccomandata. La somministrazione di brexpiprazolo una volta al giorno in caso di co-somministrazione di induttori del CYP3A4 determina una fluttuazione elevata tra i livelli minimi e di picco (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP2D6

La co-somministrazione di una singola dose orale di brexpiprazolo da 2 mg con la chinidina (324 mg/die per 7 giorni), un potente inibitore del CYP2D6, ha aumentato l'AUC di brexpiprazolo del 94 % e non ha determinato variazioni della C_{max} . In base ai risultati degli studi di interazione, quando somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP2D6 (chinidina, paroxetina e fluoxetina), si raccomanda di aggiustare la dose di brexpiprazolo dimezzandola.

In base alle stime ricavate dall'analisi della farmacocinetica di popolazione, è prevedibile che i metabolizzatori forti di CYP2D6 che ricevono inibitori del CYP3A4 e anche inibitori del CYP2D6, o i metabolizzatori deboli del CYP2D6 che ricevono forti inibitori del CYP3A4, abbiano un aumento approssimativamente da 4 volte a 5 volte nelle concentrazioni di brexpiprazolo; in questi soggetti è quindi raccomandato l'aggiustamento a un quarto della dose (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale di brexpiprazolo di influenzare altri medicinali

In base ai risultati degli studi *in vitro*, è improbabile che brexpiprazolo determini interazioni farmacocinetiche clinicamente importanti con i medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450. Brexpiprazolo non influisce sull'assorbimento dei medicinali che sono substrati del trasportatore della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) e del trasportatore della glicoproteina P (P-gp).

Si deve prestare particolare cautela se brexpiprazolo viene somministrato insieme a medicinali noti per

causare il prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio moxifloxacina) o squilibrio elettrolitico (ad esempio diuretici come furosemide, bendroflumetiazide).

Se brexpiprazolo viene somministrato insieme a medicinali noti per aumentare la creatina fosfochinasi (CPK), ad esempio statine come simvastatina, deve essere valutato il possibile effetto additivo con l'aumento della CPK indotto da brexpiprazolo.

Interazioni farmacodinamiche

Non sono attualmente disponibili informazioni sulle interazioni farmacodinamiche di brexpiprazolo. Prestare cautela quando si prescrivono altri medicinali concomitanti.

Considerati gli effetti primari di brexpiprazolo sul sistema nervoso centrale (SNC), prestare cautela quando brexpiprazolo viene usato in combinazione con alcol o altri medicinali attivi sul SNC che hanno reazioni avverse sovrapposte, come ad esempio oppiacei come codeina o morfina (vedere paragrafo 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di brexpiprazolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Brexpiprazolo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

I neonati esposti agli antipsicotici, compreso brexpiprazolo, durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, inclusi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Sono stati segnalati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria e disturbi della nutrizione. Ciò significa che i neonati devono essere monitorati attentamente.

Allattamento

Non è noto se brexpiprazolo/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di brexpiprazolo/metaboliti nel latte delle ratte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con brexpiprazolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non è stato valutato l'effetto di brexpiprazolo sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato una fertilità femminile ridotta (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brexpiprazolo altera da lievemente a moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa dei potenziali effetti sul sistema nervoso, come ad esempio sedazione e capogiro che sono reazioni avverse da farmaco comuni (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaci (ADR, *adverse drug reactions*) più spesso osservate negli adulti sono state acatisia (5,6 %) e aumento ponderale (3,9 %) e negli adolescenti sono state nausea (6,4 %),

sonnolenza (4,5%) e acatisia (3,6 %).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Di seguito sono indicate le incidenze delle ADR associate alla terapia con brexpiprazolo. La tabella si basa sulle reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche a breve termine, controllate con placebo, di Fase 2 e 3, condotte su soggetti adulti con le pertinenti dosi terapeutiche (da 2 mg a 4 mg) e nelle sperimentazioni cliniche a breve termine, controllate con placebo, di Fase 3, condotte su soggetti pediatrici con le pertinenti dosi terapeutiche (da 1 mg a 4 mg).

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (CSO) e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

CSO	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Eruzione cutanea	Angioedema Orticaria Tumefazione del viso	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento ponderale		
Disturbi psichiatrici			Tentato suicidio Idea suicida	Disturbo da gioco d'azzardo Comportamento impulsivo Alimentazione incontrollata Shopping compulsivo Comportamento sessuale compulsivo

CSO	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema nervoso		Acetisia Capogiro Tremore Sonnolenza ¹	Parkinsonismo	Crisi convulsive Sindrome neurolettica maligna (SMN)
Patologie cardiache				QT dell'elettrocardiogramma, prolungato
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa (includere embolia polmonare e trombosi venosa profonda) Ipotensione ortostatica	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse	
Patologie gastrointestinali		Diarrea Nausea Dolore addominale superiore	Carie dentaria Flatulenza	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale Dolore a un arto	Mialgia	Rabdomiolisi
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali				Sindrome da astinenza da sostanza d'abuso neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Esami diagnostici	Prolattina ematica aumentata ²	Creatina fosfochinasi ematica aumentata	Pressione arteriosa aumentata Trigliceridi ematici aumentati Enzimi epatici aumentati	

¹ Include anche sedazione e ipersonnia

² La classificazione della prolattina ematica aumentata si basa sui criteri della potenziale rilevanza clinica (PCR, *Potentially Clinically Relevant*), cioè $> 1 \times$ limite superiore della norma (ULN, *upper limit of normal*).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Adulti

Sintomi extrapiramidali (EPS)

L'acatisia è stata la ADR correlata ai EPS segnalata più spesso nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg/die a 4 mg/die (5,6 %) rispetto al 4,5 % nel gruppo con placebo, seguito dal tremore (2,7 %) rispetto all'1,2 % nel gruppo con placebo.

Le incidenze delle altre ADR correlate a EPS segnalate nelle sperimentazioni cliniche controllate a breve termine, sono state discinesia (0,4 %), disturbo extrapiramidale (1,8 %) e parkinsonismo (0,4 %). Vedere paragrafo 4.4.

Acatisia

In base alle sperimentazioni a dosi fisse sembra esserci una correlazione dose-risposta per l'acatisia nei pazienti trattati con brexpiprazolo, con una frequenza che aumenta con le dosi più elevate.

L'incidenza di acatisia nei gruppi con brexpiprazolo con dose da 1 mg/die, 2 mg/die e 4 mg/die è stata rispettivamente del 3,0 %, 4,6 % e 6,5 %, rispetto al 5,2 % dei soggetti nel gruppo con placebo.

Nelle sperimentazioni cliniche controllate a breve termine, l'incidenza di acatisia (5,4 %) è stata simile a quella osservata nelle sperimentazioni in aperto a lungo termine (5,7 %).

Comportamento suicidario

Nelle sperimentazioni cliniche controllate a breve termine, sono stati segnalati eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Events*) correlati al comportamento suicidario per 8 soggetti (0,5 %, 2 eventi gravi, di cui 1 che ha determinato l'interruzione) nel gruppo trattato con brexpiprazolo e 3 soggetti (0,4 %, di cui nessuno grave) nel gruppo con placebo. Nelle sperimentazioni cliniche in aperto, a lungo termine, sono stati segnalati TEAE correlati al comportamento suicidario per 23 soggetti (1,6 %). Complessivamente, nel programma di sviluppo clinico di brexpiprazolo per la schizofrenia, si è verificato un decesso per suicidio, che però non è stato considerato correlato al farmaco da parte dello sperimentatore. Nello scenario post-commercializzazione sono stati segnalati casi di segnalazione spontanea di suicidio riuscito e tentato suicidio. Vedere paragrafo 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nelle sperimentazioni cliniche controllate a breve termine con brexpiprazolo, sono stati segnalati 3 TEAE correlati al prolungamento dell'intervallo QT nel gruppo con dose da 2 mg a 4 mg (0,3 %), rispetto ai 3 TEAE (0,5 %) segnalati nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza dei TEAE nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata simile a quella delle sperimentazioni cliniche a breve termine.

Gli effetti di brexpiprazolo alle dosi terapeutiche (4 mg) e sovra terapeutiche (12 mg) sull'intervallo QT sono stati valutati in soggetti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo in una sperimentazione randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo e con controllo positivo (moxifloxacina), a bracci paralleli. Le analisi dei sottogruppi di questa sperimentazione clinica hanno suggerito che il prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) fosse maggiore nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

Aumento ponderale

Nelle sperimentazioni controllate a breve termine, la percentuale di soggetti con aumento ponderale clinicamente significativo (aumento ≥ 7 % del peso corporeo rispetto al basale) è stato del 9,1 % nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg/die a 4 mg/die, rispetto al 3,8 % nel gruppo con placebo. Nella sperimentazione in aperto a lungo termine, la percentuale di soggetti con aumento ponderale clinicamente significativo (aumento ≥ 7 % del peso corporeo) in qualunque visita è stata del 20,7 % e lo 0,4 % dei soggetti ha interrotto a causa dell'aumento ponderale. Nei soggetti con aumento ponderale ≥ 7 % rispetto al basale, il peso è aumentato nel tempo, con un aumento medio fino a 10,2 kg alla Settimana 52. La variazione media del peso corporeo complessiva per il gruppo con brexpiprazolo nella sperimentazione in aperto a lungo termine è stata di 2,1 kg alla settimana 52. Vedere paragrafo 4.4.

Prolattina

Nelle sperimentazioni controllate a breve termine, l'incidenza dell'aumento della prolattina ematica è stata dello 0,9 % nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg a 4 mg, rispetto allo 0,5 % del gruppo con placebo. Nelle sperimentazioni a breve termine, le femmine hanno mostrato frequenze più elevate di aumento della prolattina rispetto ai maschi (1,5 % contro 0,60 %). Inoltre, le frequenze di innalzamento della prolattina $> 1 \times \text{ULN}$ nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg a 4 mg sono state del 13,7 % nelle femmine rispetto al 6,4 % nel gruppo con placebo, e dell'11,1 % nei maschi rispetto al 10,3 % nel gruppo con placebo. Vedere paragrafo 4.4.

Sindrome neurolettica maligna

In associazione con brexpiprazolo è stato segnalato un complesso di sintomi potenzialmente fatali denominato sindrome neurolettica maligna (SNM) (vedere paragrafo 4.4).

Nausea

Per la nausea, l'incidenza nelle sperimentazioni a breve termine è stata complessivamente del 2,3 % nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg a 4 mg, rispetto al 2,0 % nel gruppo con placebo. Per il vomito, queste incidenze sono state dell'1,0 % nel gruppo trattato con brexpiprazolo rispetto all'1,2 % nel gruppo placebo.

In termini di differenze di genere, le frequenze osservate per la nausea (4,8 % contro 2,8 %) e per il vomito (4,6 % contro 1,4 %) sono state superiori nelle donne rispetto agli uomini tra i soggetti trattati con brexpiprazolo nelle sperimentazioni a breve termine. Nei soggetti che assumevano placebo la frequenza della nausea è stata del 2,8 % per i maschi rispetto al 3,2 % per le donne, mentre la frequenza del vomito è stata del 3,0 % per i maschi rispetto al 2,6 % per le donne (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età pari e superiore a 13 anni con schizofrenia

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse negli adolescenti siano simili a quelli degli adulti.

Sintomi extrapiramidali (EPS)

Nelle sperimentazioni a breve termine, l'acatisia è stata la ADR correlata ai EPS segnalata più spesso nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 1 mg/die a 4 mg/die (3,6 %) rispetto al 2,9 % nel gruppo con placebo. Le incidenze delle altre ADR correlate a EPS segnalate nelle sperimentazioni controllate a breve termine in pazienti pediatriche, sono state rigidità muscolare (0,9 %), ipocinesia (0,9 %) e tremore (0,9 %).

Acatisia

L'incidenza di acatisia nei soggetti pediatriche trattati con brexpiprazolo in una sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, a breve termine è stata del 3,6 % rispetto al 2,9 % nei soggetti trattati con placebo.

L'incidenza di acatisia nella sperimentazione in aperto, a lungo termine, in corso, è stata del 5,1 %. Vedere paragrafo 4.4.

Comportamento suicidario

In una sperimentazione controllata a breve termine, è stato segnalato un TEAE di comportamento suicidario in 1 soggetto (0,9 %, evento non severo) nel gruppo trattato con brexpiprazolo e nessuno nel gruppo trattato con placebo. In una sperimentazione clinica in aperto, a lungo termine, sono stati segnalati TEAE di comportamento suicidario in 8 soggetti (2,7 %). Vedere paragrafo 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nelle sperimentazioni sulla schizofrenia negli adolescenti, non sono stati segnalati TEAE correlati al prolungamento dell'intervallo QT. Si ritiene che il profilo di sicurezza osservato nella popolazione adolescente sia simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 4.4.).

Aumento ponderale

In una sperimentazione controllata a breve termine, la percentuale di soggetti con aumento ponderale clinicamente significativo (aumento ≥ 7 % del peso corporeo rispetto al basale) è stata dell'8,2 % nel gruppo trattato con brexpiprazolo rispetto al 4,9 % nel gruppo trattato con placebo. L'aumento medio del peso dal basale all'ultima visita è stato di 0,8 kg nel gruppo trattato con brexpiprazolo e di 0,0 kg nei soggetti trattati con placebo. Per regolare la crescita normale, sono stati derivati punteggi z (misurati in deviazioni standard [DS]), che si normalizzano per la crescita naturale di bambini e adolescenti tramite confronti con standard di popolazione abbinati per età e sesso. Una variazione del punteggio $z < 0,5$ DS è considerata clinicamente non significativa. In questo studio, non è stata osservata alcuna variazione del punteggio z medio dal basale all'ultima visita nei gruppi trattati con brexpiprazolo e placebo. Il 4,5 % dei soggetti trattati con brexpiprazolo e il 3,9 % dei soggetti trattati con placebo hanno avuto un aumento del punteggio z del peso corporeo regolato per età e sesso di almeno 0,5 DS rispetto al basale. TEAE di aumento ponderale sono stati segnalati nell'1,7 % di tutti i pazienti nel gruppo brexpiprazolo rispetto al 3,4 % nel gruppo con placebo. Vedere paragrafo 4.4.

Nella sperimentazione in aperto a lungo termine, la percentuale di soggetti con aumento ponderale clinicamente significativo (aumento ≥ 7 % del peso corporeo rispetto al basale) in qualunque visita è stata del 44,6% nel gruppo trattato con brexpiprazolo. La variazione media del punteggio z dal basale all'ultima visita è stata di 0,10 DS per il peso corporeo, mentre il 20 % dei pazienti ha presentato un aumento del punteggio z del peso corporeo regolato per età e sesso di almeno 0,5 DS rispetto al basale. TEAE correlati all'aumento del peso sono stati osservati nell'11,5 % dei soggetti, mentre altri TEAE correlati all'aumento del peso, come aumento dell'IMC e della circonferenza della vita, sono stati segnalati in un (1) soggetto.

Prolattina

Nella sperimentazione a breve termine, non è stato segnalato alcun evento avverso emergente dal trattamento associato ad un'elevata prolattina. Le frequenze di innalzamento della prolattina $> 1 \times \text{ULN}$ nel gruppo con brexpiprazolo con dose da 2 mg a 4 mg sono state del 26,8 % nelle femmine rispetto al 6,3 % nel gruppo con placebo, e del 24,5 % nei maschi rispetto al 6 % nel gruppo con placebo. Nelle sperimentazioni a lungo termine, l'1,7 % dei soggetti ha segnalato TEAE di prolattina ematica aumentata e lo 0,7 % dei soggetti ha segnalato TEAE di iperprolattinemia. Vedere paragrafo 4.4.

Sindrome neurolettica maligna

Non sono stati segnalati TEAE correlati alla SNM nelle sperimentazioni sulla schizofrenia negli adolescenti. Si ritiene che il profilo di sicurezza osservato nella popolazione adolescente sia simile a quello osservato nella popolazione adulta (vedere paragrafo 4.4).

Nausea

TEAE di nausea sono stati segnalati nelle sperimentazioni sulla schizofrenia negli adolescenti. Si ritiene che il profilo di sicurezza osservato nella popolazione adolescente sia simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Sonnolenza comprese sedazione e ipersonnia

Nelle sperimentazioni a breve termine, l'incidenza di TEAE correlati alla sonnolenza (sedazione, sonnolenza, ipersonnia) è stata del 7,3% nel gruppo con brexpiprazolo 2-4 mg rispetto al 6,7% nel gruppo con placebo. In una sperimentazione a lungo termine, in aperto, l'incidenza di TEAE correlati alla sonnolenza (sedazione, sonnolenza, ipersonnia) è stata dell'11,9%. Questi TEAE sono stati di gravità da lieve a moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Subito dopo il sovradosaggio possono essere utili la lavanda gastrica e il trattamento con un emetico. In caso di sovradosaggio deve essere eseguito un elettrocardiogramma e se è presente un intervallo QT prolungato, deve essere istituito un monitoraggio cardiaco.

Diversamente, il trattamento del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, mantenendo vie aeree, ossigenazione e ventilazione adeguate, oltre alla gestione dei sintomi. Stretta supervisione medica e monitoraggio devono continuare fino al recupero del paziente.

La somministrazione per via orale di carbone attivo e di sorbitolo (50 g/240 mL) un'ora dopo l'assunzione della dose orale da 2 mg di brexpiprazolo ha ridotto la C_{max} e l'AUC di brexpiprazolo rispettivamente dal 5% al 23% circa e dal 31% al 39% circa. Tuttavia, non sono disponibili informazioni sufficienti sul potenziale terapeutico del carbone attivo nel trattamento del sovradosaggio da brexpiprazolo.

Sebbene non vi siano informazioni sull'effetto dell'emodialisi nel trattamento del sovradosaggio da brexpiprazolo, è improbabile che tale procedura sia utile nella gestione del sovradosaggio poiché brexpiprazolo è fortemente legato alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, altri antipsicotici; codice ATC N05AX16

Meccanismo d'azione

Brexpiprazolo è un agente antipsicotico atipico. Si ritiene che la farmacologia di brexpiprazolo sia mediata da un'attività modulatoria sui sistemi della serotonina e della dopamina che combina l'attività di agonista parziale sui recettori serotoninergici 5-HT_{1A} e dopaminergici D₂ con l'attività di antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT_{2A}, con simili elevate affinità su tutti questi recettori (K_i: da 0,1 nM a 0,5 nM). Brexpiprazolo mostra inoltre un'attività di antagonista sui recettori $\alpha_{1B/2C}$ noradrenergici con affinità nello stesso range sub-nanomolare di K_i (K_i: da 0,2 nM a 0,6 nM).

Effetti farmacodinamici

Non sono state studiate le influenze della variazione genetica sulle risposte farmacodinamiche a brexpiprazolo.

Effetti sul QT

Nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo sono stati valutati gli effetti di brexpiprazolo sull'intervallo QT. Nell'analisi complessiva, dopo dosi terapeutiche e sovraterapeutiche (4 mg/die, n = 62 o 12 mg/die, n = 53) brexpiprazolo non ha prolungato l'intervallo QT_c a un livello clinicamente rilevante e non è stata osservata alcuna correlazione tra le concentrazioni di brexpiprazolo e il prolungamento dell'intervallo QT_c.

Le analisi dei sottogruppi ottenute dalla sperimentazione sull'intervallo QT_c hanno suggerito che il prolungamento dell'intervallo QT_c fosse maggiore nei soggetti di sesso femminile rispetto ai maschi. Nel gruppo con brexpiprazolo da 4 mg/die, la variazione media massima corretta per il placebo nell'intervallo QT_{cl} rispetto al basale, 6 ore dopo la somministrazione, era di 5,2 ms (IC al 90%: da 1,5 a 8,9) nei maschi (n = 48) e di 15,0 ms (IC al 90%: da 7,7 a 22,3) nelle femmine (n = 14). Nel gruppo con brexpiprazolo 12 mg/die, la variazione media massima corretta per il placebo nell'intervallo QT_{cl} rispetto al basale era di 2,9 ms (IC al 90%: da -1,2 a 6,9) nei maschi (n = 40) 12 ore dopo la somministrazione e di 10,4 ms (IC al 90%: da 2,7 a 18,2) nelle femmine (n = 13) 24 ore dopo la somministrazione. Il minor numero di femmine rispetto ai maschi arruolati nello studio non consente

di trarre conclusioni definitive.

Efficacia clinica

Adulti:

L'efficacia e la sicurezza di brexpiprazolo nel trattamento degli adulti con schizofrenia sono state studiate in due sperimentazioni cliniche multinazionali e una nazionale (Giappone), della durata di 6 settimane, randomizzate, in doppio cieco, controllate con placebo, a dose fissa (sperimentazioni da 1 a 3), in una sperimentazione multinazionale, della durata di 6 settimane randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, con riferimento attivo (quetiapina), a dose flessibile (sperimentazione 4) e in una sperimentazione multinazionale, controllata con placebo, della durata di 52 settimane, di mantenimento (sperimentazione 5). Le sperimentazioni hanno incluso 2 690 pazienti con età da 18 anni a 65 anni.

Nelle sperimentazioni 1, 2 e 3, brexpiprazolo è stato titolato come descritto nel paragrafo 4.2 con 1 mg per 4 giorni, seguito da 2 mg dal giorno 5 al giorno 7. Il giorno 8 la dose è stata aumentata a 4 mg per alcuni dei bracci di trattamento.

Sperimentazioni a breve termine

Nelle tre sperimentazioni a dose fissa, a breve termine (sperimentazioni 1, 2 e 3), i soggetti sono stati randomizzati a ricevere brexpiprazolo 2 mg una volta al giorno, 4 mg una volta al giorno, oppure placebo.

La sperimentazione 4 ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di brexpiprazolo in un range di dose flessibile da 2 mg/die a 4 mg/die e di quetiapina a rilascio prolungato (XR) ad una dose da 400 mg a 800 mg come test di sensibilità. Nelle sperimentazioni a breve termine, l'endpoint primario di efficacia è stato definito come la variazione media rispetto al basale alla settimana 6 nei punteggi totali della scala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, scala di valutazione della sindrome positiva e negativa), una scala a voci multiple composta da cinque fattori per valutare i sintomi positivi, i sintomi negativi, i pensieri disorganizzati, l'ostilità/eccitazione incontrollata e l'ansia/depressione.

L'endpoint secondario chiave nelle sperimentazioni 1, 2 e 4 era la CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*, impressione globale clinica della gravità) della schizofrenia, una valutazione del medico in 7 punti riguardante la gravità della malattia. La CGI-S è stata valutata anche nelle sperimentazioni 3 e 5 come endpoint secondario.

Gli effetti di brexpiprazolo sono stati valutati anche attraverso numerosi endpoint secondari predeterminati: aspetti specifici dei sintomi della schizofrenia (punteggio sottoscala positiva PANSS, punteggio sottoscala negativa PANSS, punteggio componente eccitatoria PANSS [PEC], fattori di Marder della PANSS positivi, fattori negativi, pensieri disorganizzati, ostilità/eccitazione incontrollata e ansia/depressione) e le analisi della risposta (definita come miglioramento del 30% nel punteggio totale PANSS rispetto al basale o punteggio CGI-I pari a 1 [estremamente migliorato] o 2 [molto migliorato]).

L'efficacia di brexpiprazolo è stata dimostrata nella sperimentazione 1, sia con 2 mg/die, sia con 4 mg/die, mentre nella sperimentazione 2 è stata replicata solo per brexpiprazolo a 4 mg/die, e nella sperimentazione 3 solo per brexpiprazolo a 2 mg/die.

Nella sperimentazione 4 a dose flessibile, alla settimana 6, i soggetti nel gruppo trattato con brexpiprazolo hanno avuto miglioramenti numericamente maggiori del punteggio totale PANSS rispetto ai soggetti nel gruppo placebo, anche se la differenza alla settimana 6 non ha raggiunto la significatività statistica per l'analisi dell'efficacia primaria ($p = 0,0560$; vedere tabella 2). Nella stessa sperimentazione, il riferimento attivo, quetiapina XR aggiunta solo per test di sensitività, si è separato dal placebo.

Tabella 2: Risultati dell'efficacia primaria per le sperimentazioni a 6 settimane nella schizofrenia

Sperimentazione	Gruppo di trattamento	n	Misura dell'efficacia primaria: PANSS			
			Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media dei MQ rispetto al basale (ES)	Differenza media dei MQ ^{a, b} (IC al 95%)	valore <i>p</i>
1	Brexpiprazolo (2 mg/die)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazolo (4 mg/die)*	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	Brexpiprazolo (2 mg/die)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brexpiprazolo (4 mg/die)*	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	Brexpiprazolo (2 mg/die)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Brexpiprazolo (4 mg/die)	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	Brexpiprazolo (da 2 mg/die a 4 mg/die)	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)	--	--

DS Deviazione standard

ES Errore standard

Media dei MQ Media dei minimi quadrati

IC Intervallo di confidenza

* Trattamento superiore al placebo in modo statisticamente significativo

a Differenza (brexpiprazolo meno placebo) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, alla settimana 6

b La media dei MQ, l'IC al 95 % e i valori *p* per le singole sperimentazioni sono stati derivati da un'analisi MMRM (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, misure ripetute con modello a effetti misti) come segue: effetti fissi del centro, trattamento, visita e interazione trattamento/visita, con l'interazione basale e basale/visita come covariate. È stata utilizzata una struttura a matrice di varianza-covarianza non strutturata.

L'analisi statistica primaria è stata effettuata utilizzando un modello MMRM con imputazione dei MAR (*Missing At Random*, valori mancanti casuali). I risultati di un'analisi della sensibilità utilizzando un'imputazione multipla basata sul placebo (PMI, *placebo based multiple imputation*) sono apparsi compatibili con l'analisi primaria.

I risultati per il parametro dell'esito secondario (chiave) e gli endpoint aggiuntivi hanno confermato l'endpoint primario.

Nella sperimentazione 1, è stato dimostrato anche un miglioramento maggiore statisticamente significativo al punteggio CGI-S, misura di efficacia secondaria chiave, alla settimana 6, per le dosi di 2 mg/die e 4 mg/die rispetto ai gruppi con placebo. Data la gerarchia dei test, il maggiore miglioramento dimostrato al punteggio CGI-S per le dosi di 2 mg/die e 4 mg/die può essere

considerato solo di supporto per le sperimentazioni 2, 3 e 4 (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Risultati di efficacia secondaria chiave per le sperimentazioni da 6 settimane nella schizofrenia

Sperimentazione	Gruppo di trattamento	n	Misura dell'efficacia secondaria chiave: CGI-S			
			Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media dei MQ rispetto al basale (ES)	Differenza media dei MQ ^a (IC al 95%)	valore <i>p</i>
1	Brexpiprazolo (2 mg/die)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazolo (4 mg/die)*	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	Brexpiprazolo (2 mg/die)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazolo (4 mg/die)*	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	Brexpiprazolo (2 mg/die)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazolo (4 mg/die)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazolo* (da 2 mg/die a 4 mg/die) ^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)	--	--

DS Deviazione standard

ES Errore standard

Media dei MQ Media dei minimi quadrati

IC Intervallo di confidenza

* Trattamento superiore al placebo in modo statisticamente significativo

a Differenza (brexpiprazolo meno placebo) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, alla settimana 6

b Dose media 3,5 mg/die

Sperimentazione sul mantenimento dell'efficacia

Nella sperimentazione 5, una sperimentazione a lungo termine disegnata per valutare il mantenimento dell'effetto di brexpiprazolo, valutando il ritardo nel tempo alla recidiva incipiente della schizofrenia, i pazienti con schizofrenia che avevano risposto al trattamento con brexpiprazolo per le dosi da 1 mg/die a 4 mg/die erano stabilizzati per un periodo da 12 settimane a 36 settimane quindi randomizzati in doppio cieco per continuare il trattamento con la dose di stabilizzazione di brexpiprazolo (n = 96) o per ricevere il placebo (n = 104) per 52 settimane o fino al verificarsi della recidiva.

Nell'analisi primaria del tempo alla recidiva imminente, i pazienti in trattamento con brexpiprazolo hanno mostrato un tempo alla recidiva significativamente più lungo rispetto ai pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$). Alla settimana 52, brexpiprazolo (13,5%) ha ridotto il rischio di recidiva incipiente del 71% rispetto al placebo (38,5%). Durante la stabilizzazione, brexpiprazolo ha migliorato la sintomatologia clinica (valutata mediante le scale PANSS, CGI-S e CGI-I [ANCOVA (*Analysis of*

Covariance, analisi della covarianza) con LOCF (*Last Observation Carried Forward*, ultima osservazione effettuata)] e il funzionamento (valutato mediante la scala GAF [*Global Assessment of Functioning*, valutazione globale del funzionamento] [ANCOVA con LOCF]). Questi miglioramenti sono stati conservati durante la fase di mantenimento in doppio cieco di 52 settimane nei pazienti trattati con brexpiprazolo, mentre i pazienti randomizzati a ricevere il placebo hanno mostrato un deterioramento nei punteggi PANSS, CGI-S, CGI-I e GAF [ANCOVA con LOCF]). Brexpiprazolo ha mantenuto il controllo dei sintomi e il funzionamento rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di brexpiprazolo nel trattamento di pazienti pediatrici con schizofrenia sono state studiate in una sperimentazione di 6 settimane, randomizzata, in doppio cieco e controllata con placebo (sperimentazione 6) e in una sperimentazione in corso a lungo termine, in aperto, di 24 mesi. La sperimentazione a breve termine ha incluso 110 pazienti randomizzati a brexpiprazolo, 101 pazienti ad aripiprazolo per la sensibilità del test e 104 pazienti a placebo con un'età media di 15 anni. Nella sperimentazione a breve termine (sperimentazione 6), i pazienti hanno ricevuto brexpiprazolo da 2 a 4 mg/die, aripiprazolo da 10 a 20 mg/die o placebo.

L'endpoint primario di efficacia è stato definito come la variazione media rispetto al basale alla Settimana 6 nei punteggi totali della scala della sindrome positiva e negativa (PANSS).

Il brexpiprazolo da 2 a 4 mg/die e l'aripiprazolo hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo nella variazione media rispetto al basale nel punteggio totale PANSS.

Le analisi ad interim della sperimentazione a lungo termine con dosi flessibili di brexpiprazolo da 1 a 4 mg/die hanno mostrato un miglioramento costante dei sintomi rispetto al basale fino al mese 24 nel punteggio totale PANSS.

Tabella 4: Risultati di efficacia primaria per la sperimentazione da 6 settimane nella schizofrenia in pazienti pediatrici

Sperimentazione	Gruppo di trattamento	n	Misura dell'efficacia primaria: PANSS			
			Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media dei MQ rispetto al basale (ES)	Differenza media dei MQ ^a (IC al 95 %)	valore <i>p</i>
6	Brexpiprazolo (da 2 mg/die a 4 mg/die)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazolo (da 10 mg/die a 20 mg/die)	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)	--	--

DS Deviazione standard

ES Errore standard

Media dei MQ Media dei minimi quadrati

IC Intervallo di confidenza

* Trattamento superiore al placebo in modo statisticamente significativo

a Differenza (brexpiprazolo meno placebo) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, alla settimana 6

b Il campione di efficacia include soggetti trattati che presentano una valutazione di efficacia basale e almeno 1 valutazione di efficacia post-basale per il punteggio totale PANSS

Inoltre, un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica è stata considerata utile per il confronto dei dati di efficacia clinica tra adolescenti e adulti con schizofrenia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Brexpiprazolo viene assorbito dopo la somministrazione della compressa, con le concentrazioni plasmatiche di picco che appaiono entro 4,0 ore dopo somministrazioni di dosi singole; la biodisponibilità orale assoluta della formulazione in compresse è del 95,1 %. Le concentrazioni allo stato stazionario di brexpiprazolo sono raggiunte in un periodo da 10 giorni a 12 giorni di somministrazione. La somministrazione di una compressa da 4 mg di brexpiprazolo con un pasto iperlipidico standard non ha influenzato in modo significativo la C_{max} o l'AUC di brexpiprazolo. Dopo la somministrazione a dose singola e multipla una volta al giorno, l'esposizione a brexpiprazolo (C_{max} e AUC) aumenta in proporzione alla dose somministrata. Secondo gli studi *in vivo*, brexpiprazolo non è un substrato e neppure un inibitore dei trasportatori dell'efflusso, come ad esempio MDR (*Multi Drug Resistance*, multi-farmacoresistenza) 1 (P-gp) e BCRP.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di brexpiprazolo dopo la somministrazione endovenosa è alto ($1,56 \text{ L/kg} \pm 0,418 \text{ L/kg}$), cosa che indica una distribuzione extravascolare. Brexpiprazolo è fortemente legato alle proteine plasmatiche (oltre il 99 %), ovvero all'albumina serica e all' α_1 -glicoproteina acida, e il suo legame proteico non è influenzato dalla compromissione renale o epatica. Secondo i risultati degli studi *in vitro*, il legame proteico di brexpiprazolo non è influenzato da warfarin, diazepam e digitossina.

Biotrasformazione

Secondo gli studi *in vitro* sul metabolismo che hanno utilizzato citocromo P450 umano ricombinante, il metabolismo di brexpiprazolo è principalmente mediato dal CYP3A4 e dal CYP2D6, con conseguente formazione di metaboliti ossidativi. In base ai dati *in vitro*, brexpiprazolo ha mostrato un'inibizione minima o nulla degli altri isoenzimi del CYP450. *In vivo*, il metabolismo di brexpiprazolo è principalmente mediato dal CYP3A4 e dal CYP2D6 con conseguente formazione di metaboliti ossidativi, con un solo metabolita, DM-3411, presente nel plasma con oltre il 10% di esposizione plasmatica.

Allo stato stazionario, DM-3411 rappresenta dal 23,1% al 47,7% dell'esposizione (AUC) a brexpiprazolo nel plasma. Va notato che gli studi preclinici *in vivo* hanno mostrato che con esposizioni plasmatiche clinicamente rilevanti di brexpiprazolo, le esposizioni cerebrali di DM-3411 erano inferiori al limite di rilevazione. Pertanto, si ritiene che DM-3411 non contribuisca agli effetti terapeutici di brexpiprazolo.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di brexpiprazolo marcato con [^{14}C], circa il 24,6% e il 46% della radioattività somministrata veniva recuperata nell'urina e nelle feci, rispettivamente. Meno dell'1% di brexpiprazolo invariato è stato escreto nell'urina, mentre circa il 14% della dose orale è stato recuperato invariato nelle feci. La clearance orale apparente della compressa di brexpiprazolo dopo somministrazione unica giornaliera è pari a $19,8 (\pm 11,4) \text{ mL/h/kg}$. Dopo somministrazione multipla di brexpiprazolo una volta al giorno, l'emivita di eliminazione terminale di brexpiprazolo e del suo principale metabolita, DM-3411, è pari a 91,4 ore e a 85,7 ore, rispettivamente.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di brexpiprazolo è proporzionale alla dose e non varia in funzione del tempo dopo dose singola (da 0,2 mg a 8 mg) e dose multipla (da 0,5 mg a 4 mg) utilizzando la somministrazione unica giornaliera.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Età

Dopo la somministrazione di una singola dose di brexpiprazolo (2 mg), i soggetti anziani (età superiore a 65 anni) hanno mostrato un'esposizione sistemica a brexpiprazolo ($C_{\max}$ e AUC) simile a quella dei soggetti adulti (da 18 anni a 45 anni; vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Sesso

La valutazione della farmacocinetica di popolazione ha identificato il sesso come covariata statisticamente significativa. L'esposizione (AUC) stimata di brexpiprazolo nelle donne era del 25% più alta rispetto agli uomini (vedere paragrafo 4.8).

Etnia

Sebbene non siano stati effettuati specifici studi di farmacocinetica, la valutazione della farmacocinetica di popolazione non ha rivelato alcuna evidenza di differenze correlate all'etnia clinicamente significative nella farmacocinetica di brexpiprazolo.

Genotipo CYP2D6

La valutazione della farmacocinetica di popolazione mostra che i metabolizzatori lenti del CYP2D6 hanno un'esposizione superiore del 47% a brexpiprazolo rispetto ai metabolizzatori veloci (vedere paragrafo 4.2).

Fumo

In base agli studi sull'uso di enzimi epatici umani *in vitro*, brexpiprazolo non è un substrato per il CYP1A2. Pertanto, il fumo non dovrebbe influire sulla farmacocinetica di brexpiprazolo.

Compromissione renale

Nei soggetti ($n = 10$) con compromissione renale grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min), l'AUC di brexpiprazolo orale (dose singola da 3 mg) è aumentata del 68% rispetto ai soggetti sani comparabili, mentre la $C_{\max}$ è rimasta invariata. Per i pazienti con compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina $CL_{cr} < 60$ mL/minuto), la massima dose raccomandata viene ridotta a 3 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Nei soggetti ($n = 22$) con vari gradi di compromissione epatica (classi di Child-Pugh A, B e C), l'AUC di brexpiprazolo orale (dose singola da 2 mg) è aumentata del 24% rispetto ai soggetti sani comparabili nella compromissione epatica lieve, del 60% nella compromissione epatica moderata, ed è rimasta invariata nella compromissione epatica grave. Per i pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (classi di Child-Pugh B e C), la massima dose raccomandata viene ridotta a 3 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica a dosi multiple (0,5, 1, 2, 3 o 4 mg/die) su 24 pazienti pediatriche di età compresa tra 13 e 17 anni. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che l'esposizione sistemica ($C_{\max}$ e AUC) di brexpiprazolo nei pazienti pediatriche (di età da 13 a 17 anni) era paragonabile a quella nei pazienti adulti nell'intervallo di dose da 0,5 a 4 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti osservati negli studi sulla tossicità a dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie erano principalmente correlati ad una esagerata attività farmacologica di brexpiprazolo. Sia nei ratti, sia nelle scimmie di entrambi i sessi, non si possono derivare margini di sicurezza basati sulla $AUC_{0-24\text{ h}}$ alla massima dose raccomandata nell'uomo (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) di 4 mg/die.

Tossicità cardiovascolare

In uno studio sulla sicurezza farmacologica nel cane maschio cosciente, negli studi sulla tossicità a

dosi ripetute nelle scimmie di entrambi i sessi, e in uno studio sulla tossicità giovanile in cani di entrambi i sessi, brexpiprazolo somministrato per via orale ha ridotto la pressione arteriosa e prolungato l'intervallo QT. L'effetto di brexpiprazolo sulla riduzione della pressione arteriosa è attribuito al blocco atteso degli $\alpha 1$ -adrenocettori nei vasi sanguigni periferici.

Genotossicità, cancerogenicità

Brexpiprazolo non ha mostrato alcun potenziale genotossico, sia negli studi *in vitro*, sia in quelli *in vivo* utilizzando esposizioni clinicamente rilevanti. Brexpiprazolo somministrato per via orale non ha aumentato l'incidenza dei tumori in uno studio sulla cancerogenicità della durata di 2 anni, sia in ratti di entrambi i sessi, sia in topi maschi, con esposizioni fino a 4,4 volte e 3,1 volte la MRHD. Nei topi di sesso femminile, è stata osservata un'incidenza aumentata di adenocarcinoma della ghiandola mammaria e carcinoma adenosquamoso nonché di adenoma della pars distalis della ghiandola pituitaria, con esposizioni clinicamente rilevanti simili o addirittura inferiori: questi tumori endocrini mediati dalla prolattina sono stati osservati nei roditori anche con altri antipsicotici e la loro rilevanza clinica non è nota.

Tossicità riproduttiva

Dopo somministrazione orale, brexpiprazolo non ha influenzato la fertilità maschile nei ratti, ma ha prolungato il diestro e ridotto la fertilità nelle ratte a livelli di esposizione simili o addirittura inferiori a quelli ottenuti clinicamente con la MRHD. Sono state osservate perdite pre-impianto significativamente aumentate a 4,1 volte l'esposizione clinica alla MRHD. Negli studi sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale, brexpiprazolo non è risultato teratogeno nei ratti trattati per via orale fino ai livelli di esposizione (in base ai dati nelle ratte non gravide) ottenuti clinicamente con la MRHD. Nel coniglio, sono state osservate malformazioni vertebrali in 3 feti di 2 cucciolate, a dosi orali di brexpiprazolo tossiche per la madre, corrispondenti a un'esposizione circa 16,5 volte l'esposizione clinica con la MRHD.

Ritardo della crescita e dello sviluppo fisico e compromissione della vitalità della prole sono stati osservati a dosi di brexpiprazolo tossiche per la madre in uno studio sulla tossicità dello sviluppo pre-/post-natale in ratti trattati per via orale.

In seguito a somministrazione orale nelle ratte gravide, è stato dimostrato il passaggio di brexpiprazolo nel feto e nel latte a concentrazioni generalmente paragonabili ai livelli osservati nel sangue materno.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

Brexpiprazolo è molto persistente e molto bioaccumulabile ma non è tossico per l'ambiente; la possibile aggiunta di brexpiprazolo nelle catene alimentari terrestri potrebbe costituire un problema (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Idrossipropilcellulosa
Stearato di magnesio
Acqua purificata

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E 464)
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, rosso, nero)

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, rosso)

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo)

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, nero)

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (rosso, nero)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

RXULTI 0,25 mg e 0,5 mg compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film in blister di alluminio/PVC.

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

10, 28 o 56 compresse rivestite con film in blister di alluminio/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg e 4 mg compresse rivestite con film

28 o 56 compresse rivestite con film in blister di alluminio/PVC.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/001 (28 compresse rivestite con film)

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/002 (28 compresse rivestite con film)

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/003 (10 compresse rivestite con film)

EU/1/18/1294/004 (28 compresse rivestite con film)

EU/1/18/1294/008 (56 compresse rivestite con film)

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/005 (28 compresse rivestite con film)

EU/1/18/1294/009 (56 compresse rivestite con film)

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/006 (28 compresse rivestite con film)

EU/1/18/1294/010 (56 compresse rivestite con film)

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

EU/1/18/1294/007 (28 compresse rivestite con film)

EU/1/18/1294/011 (56 compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2018

Data del rinnovo più recente: 26 maggio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1294/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 0,25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1294/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

10 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di brexpiprazolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film
brexpiprazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

brexpiprazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è RXULTI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere RXULTI
3. Come prendere RXULTI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare RXULTI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è RXULTI e a cosa serve

RXULTI contiene il principio attivo brexpiprazolo, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici.

È usato per trattare la schizofrenia nei pazienti adulti e negli adolescenti di età pari e superiore a 13 anni, una malattia con sintomi come sentire, vedere o avere la sensazione di toccare cose inesistenti, sospettosità, discorsi e comportamenti privi di senso ed appiattimento emotivo. Le persone con questa condizione possono anche sentirsi depresse, colpevoli, ansiose o tese.

RXULTI può aiutare a tenere sotto controllo i sintomi e a prevenire le ricadute mentre si prosegue il trattamento.

2. Cosa deve sapere prima di prendere RXULTI

Non prenda RXULTI

- se è allergico a brexpiprazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga immediatamente al medico se

- ha una combinazione di febbre, sudorazione, respiro accelerato, rigidità muscolare e torpore o sonnolenza (possono essere segni della sindrome neurolettica maligna).
- pensa o sente che vorrebbe farsi del male o suicidarsi. I pensieri e i comportamenti suicidi sono più probabili all'inizio del trattamento.
- i suoi familiari/chi si prende cura di lei notano che sta sviluppando impulsi o desideri di

comportarsi in modi per lei insoliti e che non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere certe attività che potrebbero danneggiare lei stesso o gli altri. Tali fenomeni sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere comportamenti come dipendenza da gioco d'azzardo, alimentazione o spese eccessive, desiderio sessuale insolitamente elevato o preoccupazione dovuta all'aumento di pensieri o di sensazioni sessuali. Il medico potrebbe ritenere necessario aggiustare la dose o interrompere la sua terapia.

- ha difficoltà a deglutire.
- ha oppure ha avuto un basso numero di globuli bianchi nel sangue e le è venuta la febbre o qualsiasi altro segno di infezione. Questo può accadere, ad esempio, nel caso in cui in passato altri medicinali abbiano ridotto il numero di globuli bianchi. Il medico misurerà regolarmente i globuli bianchi nel sangue per minimizzare il rischio di malattie denominate leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. È importante che il sangue venga controllato regolarmente, poiché questa situazione può essere fatale. Il medico interromperà immediatamente il trattamento se i globuli bianchi nel sangue saranno troppo bassi.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere RXULTI, o durante il trattamento, se ha

- oppure ha avuto problemi cardiaci o un ictus in passato, soprattutto se sa di avere altri fattori di rischio per l'ictus.
- demenza (perdita di memoria e di altre capacità mentali) specialmente se è in età avanzata.
- battito cardiaco irregolare o qualche familiare con precedenti di battito cardiaco irregolare (incluso il cosiddetto prolungamento dell'intervallo QT osservato al monitoraggio ECG). Informi il medico se prende altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.
- uno squilibrio elettrolitico (problemi con la quantità di sali nel sangue).
- oppure ha avuto la pressione del sangue bassa o alta.
- precedenti episodi di coaguli di sangue o un familiare con precedenti episodi di coaguli di sangue, poiché i medicinali per la schizofrenia sono stati associati alla formazione di coaguli di sangue.
- oppure ha avuto le vertigini alzandosi in piedi, a causa di una caduta della pressione del sangue, che può causare svenimento.
- oppure ha avuto in passato problemi con i movimenti chiamati sintomi extrapiramidali (EPS). Questi possono includere movimenti a scatti, spasmi, irrequietezza o lentezza nei movimenti.
- mai avuto o inizia ad avere irrequietezza e incapacità di stare in posizione seduta senza muoversi. Questi sintomi possono manifestarsi precocemente durante il trattamento. Informi il medico se ciò accade.
- diabete o fattori di rischio per il diabete (ad esempio obesità, o un familiare con il diabete). Il medico dovrà controllare regolarmente la glicemia poiché può essere aumentata da questo medicinale. I segni di un livello elevato della glicemia sono sete eccessiva, emissione di grandi quantità di urina, aumento dell'appetito e sensazione di debolezza.
- precedenti episodi di convulsioni (crisi) o di epilessia.
- mai inalato cibo, acido gastrico o saliva nei polmoni causando una malattia chiamata polmonite da aspirazione.
- livelli aumentati dell'ormone prolattina, o un tumore dell'ipofisi.

Aumento di peso

Questo medicinale può causare un aumento di peso significativo che può influire sulla salute. Pertanto, il medico le controllerà regolarmente il peso e i grassi nel sangue.

Temperatura corporea

Durante l'assunzione di RXULTI, eviti di surriscaldarsi o disidratarsi. Non esageri con l'esercizio fisico e beva molta acqua.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere preso da bambini di età inferiore ai 13 anni. La sicurezza e l'efficacia in questi pazienti non sono state valutate.

Altri medicinali e RXULTI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere

qualsiasi altro medicinale.

RXULTI può aumentare l'effetto dei medicinali usati per abbassare la pressione del sangue. Informi il medico se prende un medicinale per tenere sotto controllo la pressione del sangue.

Assumere RXULTI assieme ad alcuni medicinali può significare che il medico dovrà modificare la dose di RXULTI o degli altri medicinali. È particolarmente importante indicare al medico i seguenti medicinali:

- medicinali per correggere il ritmo cardiaco (ad esempio chinidina),
- antidepressivi o rimedi erboristici usati per trattare la depressione e l'ansia (ad esempio fluoxetina, paroxetina, erba di San Giovanni),
- medicinali antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo),
- alcuni medicinali per trattare l'infezione da HIV (ad esempio ritonavir),
- anticonvulsivanti usati per trattare l'epilessia (ad esempio carbamazepina, fenobarbital),
- antibiotici per trattare le infezioni batteriche (ad esempio claritromicina),
- alcuni antibiotici utilizzati per trattare la tubercolosi (ad esempio rifampicina),
- medicinali come la moxifloxacin (un antibiotico) noti per prolungare l'intervallo QT (una misura importante della funzione cardiaca identificabile nell'elettrocardiogramma [ECG]),
- medicinali che modificano le concentrazioni saline nel corpo (causando un cosiddetto squilibrio elettrolitico), ad esempio diuretici come furosemide, bendroflumetiazide.
- medicinali che aumentano il livello di un enzima chiamato creatinfosfochinasi (CPK), ad esempio medicinali noti per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue come le statine, ad esempio la simvastatina.
- medicinali che hanno effetto sul sistema nervoso centrale come la codeina (un sedativo della tosse) o la morfina (usata per trattare il dolore grave).

RXULTI con cibo e alcol

RXULTI può essere assunto con o senza cibo. Si raccomanda di evitare l'alcol perché può influenzare la modalità d'azione di questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si sconsiglia di prendere RXULTI durante la gravidanza. Se lei è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace mentre prende RXULTI. I bambini delle madri che prendono questo medicinale durante gli ultimi tre mesi di gravidanza possono mostrare i seguenti sintomi: tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, irrequietezza, problemi respiratori e difficoltà di alimentazione. Si rivolga al medico se il bambino ha uno di questi sintomi.

Parli con il medico a proposito del modo migliore di nutrire il suo bambino se sta prendendo RXULTI. Il medico prenderà in considerazione il beneficio della terapia per lei e il beneficio dell'allattamento per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È possibile che il medicinale possa alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Verifichi di non sentire vertigini o sonnolenza prima di iniziare a guidare veicoli o maneggiare macchinari. Non guidi o usi strumenti o macchinari finché non ha la certezza che questo medicinale non influisce negativamente su di Lei.

RXULTI contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere RXULTI

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medicinale sarà generalmente somministrato in dosi crescenti come segue:

Negli adulti:

- per i primi 4 giorni, prenda una compressa rivestita con film da 1 mg al giorno,
- dal giorno 5 al giorno 7, prenda due compresse rivestite con film da 1 mg al giorno,
- dal giorno 8 in poi, prenda una compressa rivestita con film, del dosaggio prescritto dal medico ogni giorno.

Pazienti pediatrici:

- per i primi 4 giorni, prenda una compressa rivestita con film da 0,5 mg al giorno,
- dal giorno 5 al giorno 7, prenda una compressa rivestita con film da 1 mg al giorno,
- dal giorno 8 in poi, prenda una compressa rivestita con film del dosaggio prescritto dal medico ogni giorno.

Tuttavia, il medico può prescrivere una dose inferiore o superiore, fino a un massimo di 4 mg una volta al giorno.

Non importa se prende il medicinale con o senza cibo.

Se stava prendendo altri medicinali per il trattamento della schizofrenia prima di iniziare RXULTI, il medico deciderà se interrompere l'altro medicinale gradualmente o immediatamente e come regolare la dose di RXULTI. Il medico le indicherà inoltre cosa fare se passa da RXULTI a un altro medicinale.

Pazienti con problemi renali

Se ha problemi renali, il medico può regolare la dose di questo medicinale.

Pazienti con problemi epatici

Se ha problemi epatici, il medico può regolare la dose di questo medicinale.

Se prende più RXULTI di quanto deve

Se ha preso più RXULTI della dose prescritta, contatti immediatamente il medico o l'ospedale di zona. Si ricordi di portare con sé la confezione del medicinale in modo che non ci siano dubbi su cosa ha preso.

Se dimentica di prendere RXULTI

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi ora della sua dose successiva, salti la dose mancata e continui come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica due o più dosi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con RXULTI

Se smette di prendere questo medicinale, perderà gli effetti del medicinale. Anche se si sente meglio, non modifichi o interrompa la sua dose quotidiana di RXULTI a meno che non le venga indicato dal medico poiché i sintomi possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento, può avere i seguenti effetti indesiderati gravi che richiedono cure mediche urgenti.

Si rivolga **immediatamente** al medico se ha:

- pensieri o sensazioni di volersi fare male, di suicidarsi o di tentare il suicidio (*effetto indesiderato non comune*: può interessare fino a 1 persona su 100).
- combinazione di febbre, sudorazione, rigidità muscolare, e torpore o sonnolenza. Questi possono essere i segni della cosiddetta sindrome neurolettica maligna (non è noto quante persone siano affette).
- irregolarità nel ritmo cardiaco che possono essere dovute a impulsi nervosi anomali nel cuore, anomalie all'esame del cuore (ECG), prolungamento dell'intervallo QT: non è noto quante persone ne siano affette.
- sintomi correlati a coaguli di sangue nelle vene, soprattutto nelle gambe (i sintomi includono gonfiore, dolore e arrossamento della gamba), che attraverso i vasi sanguigni possono arrivare nei polmoni causando dolore al petto e difficoltà di respirazione (*effetto indesiderato non comune*: può interessare fino a 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- durante gli esami del sangue, il medico può trovare quantità maggiori di prolattina nel sangue.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- eruzione cutanea,
- aumento di peso,
- acatisia (sensazione spiacevole di irrequietezza interiore e necessità impellente di muoversi costantemente),
- vertigine,
- tremore,
- sensazione di sonnolenza,
- diarrea,
- nausea,
- dolore nella parte superiore dell'addome,
- mal di schiena,
- dolore delle braccia, delle gambe o di entrambe,
- durante gli esami del sangue, il medico può trovare quantità maggiori di creatinichinasi (anche chiamata creatinfosfochinasi) (un enzima importante per la funzione muscolare) nel sangue.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- reazione allergica (ad esempio gonfiore di bocca, lingua, viso e gola, prurito, orticaria),
- parkinsonismo: condizione medica con un'ampia varietà di sintomi che includono riduzione o lentezza dei movimenti, rallentamento del pensiero, scatto improvviso alla flessione degli arti (rigidità a ruota dentata), passi strascicati, tremore, espressività facciale limitata o assente, rigidità muscolare, sbavamento,
- vertigine alzandosi in piedi, a causa di una caduta della pressione del sangue, che può causare svenimento,
- tosse,
- formazione di cavità nei denti (carie dentale),
- flatulenza,
- dolore muscolare,
- aumento della pressione del sangue,
- durante gli esami del sangue, il medico può trovare quantità maggiori di trigliceridi nel sangue,
- durante gli esami del sangue, il medico può trovare livelli aumentati degli enzimi epatici.

Altri effetti indesiderati (non è noto quante persone siano affette):

- convulsioni,
- debolezza muscolare, dolorabilità o dolore e, in particolare, se allo stesso tempo non si sente

bene, ha la febbre o l'urina di colore scuro. Questi sintomi possono essere causati da una degradazione muscolare anomala che può essere pericolosa per la vita e causare problemi renali (una condizione chiamata rabdomiolisi),

- sintomi di astinenza nei neonati se la madre ha preso questo medicinale durante la gravidanza,
- incapacità di resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere un'azione che potrebbe essere dannosa per lei o per gli altri, che può includere:
 - forte impulso al gioco d'azzardo in modo eccessivo nonostante gravi conseguenze personali o familiari,
 - interesse sessuale alterato o aumentato e comportamento che causa preoccupazione significativa a lei o agli altri, per esempio un aumento della spinta sessuale,
 - shopping eccessivo e incontrollabile,
 - alimentazione incontrollata (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto serve a soddisfare il proprio appetito).

Informi il medico se manifesta uno di questi comportamenti; le spiegherà come gestire o ridurre i sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RXULTI

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'imballaggio esterno dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RXULTI compresse rivestite con film

- Il principio attivo è brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di brexpiprazolo.
 - Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di brexpiprazolo.
- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "RXULTI contiene lattosio"), amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, idrossipropilcellulosa, stearato di magnesio, acqua purificata.

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464), talco (E553b), titanio diossido (E 171).

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, rosso, nero)

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, rosso)

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo)

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (giallo, nero)

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido (E 172) (rosso, nero)

Descrizione dell'aspetto di RXULTI compresse rivestite con film e contenuto della confezione

RXULTI 0,25 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore marrone chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 0.25 incise su un lato.

RXULTI 0,5 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore arancione chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 0.5 incise su un lato.

RXULTI 1 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore giallo chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 1 incise su un lato.

RXULTI 2 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore verde chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 2 incise su un lato.

RXULTI 3 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola chiaro, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 3 incise su un lato.

RXULTI 4 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore bianco, rotonda, di diametro 6 mm, leggermente convessa con bordo smussato, con le scritte BRX e 4 incise su un lato.

RXULTI compresse rivestite con film sono fornite in blister di alluminio/PVC che contengono 10, 28 o 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

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

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.