

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita
RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita
RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita
RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita
RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita
RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.25 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 45.8 mg lactose (bħala monoidrat).

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 45.5 mg lactose (bħala monoidrat).

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 45 mg lactose (bħala monoidrat).

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 44.1 mg lactose (bħala monoidrat).

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 43.1 mg lactose (bħala monoidrat).

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg brexpiprazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 42.2 mg lactose (bħala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Kannella ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 0.25 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Orangjo ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 0.5 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

Isfar ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 1 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

Ħadra ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 2 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

Vjola ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 3 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

Bajda, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 4 imnaqqxin fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

RXULTI hu indikat għat-trattament ta' skizofrenija fl-adulti u adolexxenti minn 13-il sena 'l fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jittiehed

Pożoloġija

Popolazzjoni adulta

Id-doża rakkomandata tal-bidu għal brexpiprazole hi ta' 1 mg darba kuljum fil-jiem 1 sa 4.

Abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent u t-tollerabilità, id-doża ta' brexpiprazole tista' tiġi titrata għal 2 mg darba kuljum f'jum 5 għal sa jum 7 u mbagħad għal 4 mg f'jum 8.

Id-doża fil-mira rakkomandata hi ta' 2 mg sa 4 mg darba kuljum. Id-doża massima rakkomandata għal kuljum hi ta' 4 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rakkomandata tal-bidu għal brexpiprazole hi ta' 0.5 mg darba kuljum fil-jiem 1 sa 4.

Id-doża ta' brexpiprazole għandha tiġi titrata għal 1 mg darba kuljum minn jum 5 sa jum 7 u mbagħad għal 2 mg f'jum 8. Żidiet fid-doża ta' kull ġimgħa jistgħu jsiru b'żidiet ta' 1 mg abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Il-firxa tad-doża fil-mira rakkomandata hi ta' 2 mg sa 4 mg darba kuljum. Id-doża massima rakkomandata għal kuljum hi ta' 4 mg.

Biex taqleb minn antipsikotiċi oħra għal brexpiprazole

Meta taqleb minn antipsikotiċi oħrajn għal brexpiprazole, titrazzjoni inkroċjata gradwali għandha tiġi

kkonsidrata, b'waqfa gradwali tat-trattament preċedenti waqt li jinbeda brexpiprazole.

Biex taqleb għal antipsikotiċi oħra minn brexpiprazole

Meta taqleb għal antipsikotiċi oħrajn minn brexpiprazole, l-ebda titrazzjoni inkroċjata gradwali mhi meħtieġa. L-antipsikotiku ġdid għandu jinbeda fl-inqas doża tiegħu waqt li brexpiprazole jiġi mwarrqaf. Għandu jiġi kkonsidrat li l-konċentrazzjoni ta' brexpiprazole fil-plażma ser tonqos gradwalment u tispiċċa fix-xejn fi żmien ġimgħa jew tnejn.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' brexpiprazole fit-trattament ta' skizofrenija f'pazjenti li għalqu 65 sena u aktar għadhom ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Mhux possibbli li jingħata parir fuq doża minima effettiva/sikura f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża massima rakkomandata f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi indebolita b'mod moderat sa sever hi mnaqqsa għal 3 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Id-doża massima rakkomandata f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita b'mod moderat għal sever (punteġġ Child-Pugh ≥ 7) hi mnaqqsa għal 3 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6

Aġġustamenti dożali għal nofs id-doża rakkomandati huma meħtieġa għal pazjenti bi stat magħruf batut ta' metabolizzatur ta' CYP2D6. Aktar modifiki dożali għal kwart tad-doża rakkomandata huma meħtieġa għal metabolizzaturi batuti magħrufa ta' CYP2D6 waqt it-tehid ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2)

Aġġustamenti tad-doża minhabba interazzjonijiet

Aġġustamenti fid-doża m'għandhomx isiru f'pazjenti li jkunu qed jiehdu impedituri/indutturi qawwija ta' CYP3A4 jew impedituri qawwija ta' CYP2D6 fl-istess waqt. Jekk l-impeditur/indutturi ta' CYP3A4 jew l-impeditur ta' CYP2D6 jiġu rtirati, id-doża ta' brexpiprazole għandha mnejn tkun trid tiġi lura għad-doża li kienet tingħata qabel il-bidu tat-terapija konkomitanti (ara sezzjoni 4.5). F'każ ta' reazzjonijiet avversi minkejja l-aġġustamenti tad-doża ta' RXULTI, il-bżonn tal-użu konkomitanti tal-impeditur ta' RXULTI u CYP2D6 jew CYP3A4 għandu jiġi assessjat mill-ġdid.

Tabella 1: Aġġustamenti fid-doża ta' RXULTI f'pazjenti li huma metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6 u għal użu fl-istess waqt ma' impedituri ta' CYP

Fatturi	Doża aġġustata
Metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6	
Metabolizzaturi batuti magħrufa ta' CYP2D6	Amministra nofs id-doża rakkomandata
Metabolizzaturi batuti magħrufa ta' CYP2D6 li qed jiehdu impedituri qawwija/moderati ta' CYP3A4	Amministra kwart id-doża rakkomandata
Pazjenti li qed jiehdu impedituri ta' CYP2D6 u/jew impedituri ta' CYP3A4	
Impedituri qawwija ta' CYP2D6	Amministra nofs id-doża rakkomandata
Impedituri qawwija ta' CYP3A4	Amministra nofs id-doża rakkomandata
Impedituri qawwija/moderati ta' CYP2D6 ma' impedituri qawwija/moderati ta' CYP3A4	Amministra kwart id-doża rakkomandata

Pazjenti li qed jiehdu indutturi qawwija ta' CYP3A4

Jekk brexpiprazole jintuza fl-istess waqt ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., rifampicin), f'pazjent stabilizzat fuq brexpiprazole ikun meħtieġ li tiġi ttitrata d-doża ta' kuljum ta' brexpiprazole fi stadji sa darbtejn id-doża rakkomandata fuq perijodu ta' ġimgħa-ġimgħtejn. Minn hemm 'il quddiem, jekk skont ir-rispons kliniku jkun meħtieġa aktar aġġustamenti, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' tliet darbiet id-doża rakkomandata ta' kuljum. Id-doża ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 12 mg meta brexpiprazole jintuza ma indutturi qawwija ta' CYP3A4. Doża maqsuma darbtejn kuljum ta' brexpiprazole hija ppreferuta, peress li doża darba kuljum tirriżulta f'varjazzjoni mill-ogħla livelli sa dawk l-aktar baxxi (ara sezzjoni 4.5).

Indutturi ta' CYP3A4 jeżerċitaw l-effett tagħhom f'manjiera dipendenti mill-ħin u jafu jiehdu sa tal-anqas ġimgħtejn biex jilhq u l-effett massimu wara li jinbdew. Bil-maqlub t'hekk, mal-waqfien, l-induzzjoni ta' CYP3A4 taf tieħu sa ġimgħtejn biex tonqos.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' brexpiprazole fit-tfal u adolexxenti li għadhom m'għalqux it-13-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Waqt it-trattament ta' kontra l-psikozi, il-pazjent jista' jidmufna għanet jew xi ftit ġimgħat biex juri titjib fil-kundizzjoni klinika tiegħu. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib matul dan il-perijodu kollu.

Ideat u mġiba suwiċidali

Każijiet ta' mġiba suwiċidali hija inerenti f'mard psikotiku u disturbi fil-burdata u f'xi każijiet ġew rapportati b'mod bikri wara li beda jingħata jew mal-qlib ta' trattament antipsikotiku, li jinkludi t-trattament bi brexpiprazole (ara sezzjoni 4.8). Trattament antipsikotiku għandu jkun akkumpanjat minn supervizzjoni mill-qrib ta' pazjenti b'riskju għoli.

Disturbi kardjovaskulari.

Brexpiprazole ma ġiex evalwat f'pazjenti bi storja medika ta' infart mijokardjali/mard iskemiku tal-qalb jew mard kardjovaskulari klinikament sinifikanti peress li pazjenti bħal dawn kienu esklużi mill-provi kliniċi.

Brexpiprazole għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti magħrufin li għandhom mard kardjovaskulari (storja medika ta' infart mijokardjali jew mard iskemiku tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb jew abnormalitajiet fit-trasmissjoni), mard ċerebrovaskulari, kundizzjonijiet li jippreddisponu pazjenti għal pressjoni baxxa (deidrazzjoni, ipovolemja, u trattament bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja) jew pressjoni għolja (li jinkludi dik aċċelerata jew malinna).

Titwil tal-QT

It-titwil tal-QT jista' jiżviluppa f'pazjenti trattati b'antipsikotiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm biss ftit każijiet mhux serji ta' titwil fil-QT li ġew rapportati bi brexpiprazole. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta brexpiprazole jingħata bi preskrizzjoni lil pazjenti magħrufin li għandhom mard kardjovaskulari, bi storja medika fil-familja ta' titwil tal-QT, żbilanċ fl-elettroliti jew fil-każ t'użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra maħsubin li jtaqlu l-intervall QT (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Tromboemboliżmu venuż

Każijiet ta' tromboemboliżmu venuż (VTE, *venous thromboembolism*) kienu rrapportati bi prodotti mediċinali antipsikotiċi. Minhabba li l-pazjenti kkurati b'antipsikotiċi ħafna drabi jippreżentaw ruħhom b'fatturi ta' riskju akkwistati għal VTE, il-fatturi ta' riskju kollha possibbli għal VTE għandhom jiġu identifikati qabel u waqt il-kura bi brexpiprazole, u għandhom jittieħdu miżuri preventivi.

Pressjoni baxxa kif tqum bilwieqfa u sinkope

Reazzjonijiet avversi marbuta ma' pressjoni baxxa kif tqum bilwieqfa jinkludu, sturdament, mejt u takikardja. Ġeneralment, dawn ir-riskji huma l-ogħla fil-bidu ta' trattament b'antipsikotiċi u waqt żieda fid-doża. Pazjenti b'riskju akbar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi (eż., l-anzjani) jew b'riskju oghla li jiżviluppaw kumplikazzjonijiet minn pressjoni baxxa jinkludu dawk b'deidratizzjoni, ipovolemja, trattament bi prodotti mediċinali ta' kontra l-pressjoni għolja, storja ta' mard kardjovaskulari (eż. insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardjali, iskemija jew abnormalitajiet fit-trasmissjoni), storja ta' mard ċerebrovaskulari, kif ukoll pazjenti li qatt ma kienu ħadu antipsikotiċi qabel. F'pazjenti b'ħal dawn, doża aktar baxxa fil-bidu u titrazzjoni aktar bil-mod għandha tiġi kkonsiderata, u sinjali ortostatiċi vitali għandhom jiġu monitorati (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome Malinn Newrolettiku (NMS - *Neuroleptic Malignant Syndrome*)

Kumpless sintomatiku potenzjalment fatali riferut b'ħala Sindrome Malinn Newrolettiku (NMS) ġie rrapportat flimkien ma' trattament antipsikotiku, li jinkludi brexpiprazole (ara sezzjoni 4.8). Manifestazzjonijiet kliniċi ta' NMS huma iperpiressja, riġidità muskolari, stat tal-moħħ alterat u evidenza ta' instabilità awtonomika (polz jew pressjoni tad-demm irregolari, takikardja, dijaforesi u disritmija kardjaka). Sinjali addizzjonali jistgħu jinkludu creatine phosphokinase oghla, mijoglobinurja (rabdomijolisi), u insuffiċjenza akuta tal-kliwi. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi indikattivi ta' NMS jew jippreżenta b'deni għoli inspjegabbli mingħajr manifestazzjonijiet kliniċi addizzjonali ta' NMS, brexpiprazole għandu jitwaqqaf minnufih.

Sintomi estrapiramidali (EPS - *extrapyramidal symptoms*)

Sintomi estrapiramidali (li jinkludu distonja) huma effetti magħrufa tal-klassi għal antipsikotiċi. Brexpiprazole għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja magħrufa ta' EPS.

Diskineżja tardiva

Sindrome ta' movimenti diskinetiċi, involontarji, u potenzjalment irriversibbli jista' jiżviluppa f'pazjenti trattati b'antipsikotiċi. Għalkemm il-prevalenza tas-sindrome tidher li hija l-ogħla fost l-anzjani, speċjalment anzjani nisa, huwa impossibbli li toqgħod fuq stimi ta' previżjoni biex tbassar, fil-bidu tat-trattament antipsikotiku, liema huma l-pazjenti li x'aktarx jiżviluppaw is-sindrome. Jekk is-sinjali u s-sintomi ta' diskineżja tardiva jitfaċċaw f'pazjent li jkun fuq brexpiprazole, tnaqqis fid-doża jew waqfien għandhom jiġu kkonsiderati. Dawn is-sintomi jistgħu temporanjament jiddeterjoraw jew jistgħu jitfaċċaw wara l-waqfien tat-trattament.

Reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi

Fi provi bil-placebo b'ħala kontroll ma' xi antipsikotiċi f'pazjenti anzjani b'dimenzja, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet ċerebrovaskulari avversi (inċidenti ċerebrovaskulari u attakki iskemiċi temporanji), li jinkludu fatalitajiet, meta mqabbla ma' individwi trattati bi placebo.

Pazjenti anzjani b'psikożi marbuta ma' dimenzja

Brexpiprazole ma' ġiex studjat f'pazjenti anzjani b'dimenzja u mhux rakkomandat fit-trattament ta' persuni anzjani b'dimenzja minhabba riskju akbar ta' mortalità globali.

Iperglicemija u dijabete mellitus.

L-iperglicemija, f'xi każijiet estrema u assoċjata ma' ketoacidożi jew koma iperosmolari jew mewt, ġiet rapportata f'pazjenti trattati b'antipsikotiċi atipici. Fatturi ta' riskju li jistgħu jippredisponu pazjenti għal komplikazzjonijiet severi jinkludu l-obeżità u storja fil-familja ta' dijabete. Pazjenti trattati bi kwalunkwe antipsikotiku, li jinkludi brexpiprazole, għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' iperglicemija (b'ħal polidipsija, poliurja, polifagja u dgħufija) Il-glukożju fil-plażma fl-istat sajjem għandu jiġi valutat qabel u wara l-bidu tat-trattament antipsikotiku. Matul

trattament fuq perijodu ta' żmien twil il-livelli ta' glukożju fil-plażma għandu jiġu monitorat ta' spiss għall-kontroll tal-glukożju li jmur għall-agħar.

Żieda fil-piż u dislipidemija

Antipsikotiċi li jinkludu brexpiprazole ġew assoċjati ma' bidliet metabolici, li jinkludu żieda fil-piż u dislipidemija. Frekwenza oġġla ta' żieda fil-piż giet osservata b'żieda fil-perijodu ta' trattament bi brexpiprazole (ara sezzjoni 4.8). Fil-bidu tat-trattament, il-profil ta' lipidi għandu jiġi assessjat. Monitoraġġ kliniku tal-piż u l-profil ta' lipidi hu rakkomandat fil-linja bażi u waqt it-trattament.

Aċċessjonijiet

Bhal fil-każ ta' antipsikotiċi oħra, brexpiprazole għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja ta' disturb t'aċċessjonijiet jew kondizzjonijiet oħra li potenzjalment inaqqsu l-livell minimu ta' aċċessjonijiet. Aċċessjonijiet ġew rapportati waqt l-użu ta' brexpiprazole (ara sezzjoni 4.8).

Regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem

Tharbit fil-hila tal-ġisem li jnaqqas it-temperatura ċentrali tal-ġisem giet attribwita għal antipsikotiċi. Attenzjoni xierqa hi rakkomandata meta brexpiprazole jiġi preskritt lil pazjenti li jesperjenzaw kundizzjonijiet li jistgħu jikkontribwixxu għal żieda fit-temperatura ċentrali tal-ġisem, eż. eżerċizzju intensiv, esponiment għal sħana qawwija, teħid ta' prodotti mediċinali b'attività antikolinerġika fl-istess waqt, jew tkun suġġett għal deidrazzjoni.

Disfaġja

Dismotilità esofaġeali u aspirazzjoni ġew assoċjati ma' użu antipsikotiku. Brexpiprazole għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti f'riskju ta' pneumonja t'aspirazzjoni.

Disturbi fil-kontroll ta' impulsi

Disturbi fil-kontroll ta' impulsi li jinkludu disturb tal-logħob tal-azzard ġew rapportati f'pazjenti trattati bi brexpiprazole. Pazjenti esperjenzaw kilbiet akbar, partikolarment għal-logħob tal-azzard, u l-inkapaċità li dawn il-kilbiet jiġu kkontrollati waqt it-teħid ta' brexpiprazole. Kilbiet oħrajn rapportati jinkludu mġibiet sesswali kompulsivi, xiri kompulsiv, teħid ta' ikel bla rażan u mġiba impulsiva u kompulsiva oħra. Pazjenti bi storja preċedenti ta' disturbi fil-kontroll ta' impulsi jistgħu jkunu f'riskju oġġla u għandhom jiġu monitorati b'reqqa. Peress li pazjenti jistgħu ma jindunawx li din l-imġiba tista' tkun abnormali, huwa importanti għal min jordna din il-mediċina li jistaqsi lill-pazjenti jew dawk li jieħdu hsiebhom b'mod speċifiku dwar l-iżvilupp ta' aktar disturbi li jikkontrollaw l-impulsi jew imġiba kompulsiva oħra waqt it-trattament bi brexpiprazole. Għandu jiġi nnotat li sintomi ta' disturbi fil-kontroll tal-impulsi jistgħu jiġu assoċjati ma' disturb sottostanti; madanakollu f'xi każijiet il-kilbiet ġew rapportati li waqfu meta d-doża giet imnaqqsa, jew il-prodott mediċinali twaqqaf. Imġibiet kompulsivi jistgħu jirriżultaw fi hsara għall-pazjent u oħrajn jekk ma jintgħarfux. Ikkonsidra li tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-prodott mediċinali jekk persuna tiżviluppa kilbiet waqt it-teħid ta' brexpiprazole (ara sezzjoni 4.8).

Lewkopenija, newtrogenija u agranuloċitosi

Lewkopenija, newtrogenija u agranuloċitosi (li jinkludu każijiet fatali) ġew rappurtati waqt trattament b'antipsikotiċi. Fatturi ta' riskju possibbli għal lewkopenija/newtrogenija jinkludu għadd ta' ċelluli bojod tad-dem (WBC) baxx minn qabel jew storja ta' lewkopenija/newtrogenija mqanqla minn mediċina. Pazjenti li għandhom għadd ta' WBC baxx minn qabel jew bi storja ta' lewkopenija/newtrogenija mqanqla minn mediċina għandhom ikollhom l-għadd totali tad-dem (CBC - complete blood count) monitorat ta' spiss matul l-ewwel ftit xhur ta' terapija u brexpiprazole għandu jitwaqqaf mal-ewwel sinjal ta' tnaqqis fil-WBC, fin-nuqqas ta' fatturi kawżattivi oħrajn. Pazjenti b'newtrogenija għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni għal deni jew sintomi oħra jew sinjali ta' infezzjoni u trattati minnufih jekk sintomi jew sinjali bħal dawn isehħu. Pazjenti b'newtrogenija severa (għadd assolut ta' newtrofili $< 1\,000/\text{mm}^3$) għandhom iwaqqfu brexpiprazole u jkollhom il-WBC segwit sakemm jirkupraw.

Prolaktin

Brexpiprazole jista' jgħolli l-livell ta' prolaktin. Żidiet assoċjati ma' trattament bi brexpiprazole huma ġeneralment hfief u jistgħu jonqsu waqt l-għoti, madanakollu, f'xi każijiet mhux frekwenti l-effett

jista' jippersisti waqt l-ghoti (ara sezzjoni 4.8).

Lattosju

Il-pilloli miksija b'rita ta' RXULTI fihom il-lattosju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal gallatosju, defiċjenza totali ta' lattosju jew assorbiment hażin ta' glukosju-gallatosju m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Brexpiprazole huwa prinċipalment metabolizzat b'CYP3A4 and CYP2D6.

Potenzjal ta' prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw brexpiprazole

Impedituri ta' CYP3A4

L-ghoti fl-istess waqt ta' ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem), impeditur qawwi ta' CYP3A4, b'doża orali waħda ta' 2 mg brexpiprazole żied l-AUC ta' brexpiprazole b'97 % u ma bidilx is- C_{max} . Abbażi ta' studji ta' interazzjoni, l-aġġustament fid-doża ta' brexpiprazole għal nofs id-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 (itraconazole, ketoconazole, ritonavir u clarithromycin).

Indutturi ta' CYP3A4

L-ghoti fl-istess waqt ta' rifampicin (600 mg darbtejn kuljum għal 12-il jum), induttur qawwi ta' CYP3A4, b'doża orali waħda ta' 4 mg brexpiprazole rriżulta fi tnaqqis ta' madwar 31 % u 73 % f'brexpiprazole C_{max} u AUC, rispettivament. Jekk brexpiprazole jintuża fl-istess waqt ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., carbamazepine, phenobarbital, rifampicin, St John's Wort), il-htieġa tad-doża totali ta' kuljum ta' brexpiprazole tiżdied b'fattur ta' madwar tliet darbiet id-doża rakkomandata ta' kuljum. Dożaġġ ta' darba kuljum ta' brexpiprazole f'każ ta' għoti fl-istess waqt ta' indutturi ta' CYP3A4 jirriżulta f'varjazzjoni minn għoli ħafna sal-qiegħ (ara sezzjoni 4.2).

Impedituri ta' CYP2D6

L-ghoti fl-istess waqt ta' doża orali waħda ta' 2 mg brexpiprazole ma' quinidine (324 mg/jum għal 7 ijiem), impeditur qawwi ta' CYP2D6, żied l-AUC ta' brexpiprazole b'94 % u ma bidilx s- C_{max} . Abbażi ta' studji ta' interazzjoni, l-aġġustament fid-doża ta' brexpiprazole għal nofs id-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP2D6 (quinidine, paroxetine, u fluoxetine).

Abbażi ta' stimi mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6 li jirċievu kemm impedituri ta' CYP3A4 u CYP2D6 jew metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6 li jirċievu impedituri qawwija ta' CYP3A4 huma mistennija li jkollhom zieda ta' madwar 4 darbiet sa 5 darbiet fil-konċentrazzjonijiet ta' brexpiprazole u aġġustament fid-doża għal kwart tad-doża hu rakkomandat għal dawn l-individwi (ara sezzjoni 4.2).

Potenzjal ta' brexpiprazole li jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Abbażi ta' riżultati minn studji *in vitro*, brexpiprazole mhux mistenni li jikkawża interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament importanti ma' prodotti mediċinali metabolizzati b'enzimi ta' ċitokroma P450. Brexpiprazole ma jaffettwax l-assorbiment ta' prodotti mediċinali li huma substrati tat-trasportatur tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP - Breast Cancer Resistance protein) u t-trasportatur ta' P-glikoproteina.

Jekk brexpiprazole jingħata fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali magħrufin li jikkaġunaw titwil tal-QT (eż., moxifloxacin) jew żbilanċ elettrolitiku (eż., dijuretiċi bħal furosemide, bendroflumethiazide), kawtela għandha tiġi eżerċitata.

Jekk brexpiprazole jingħata fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali magħrufin li jgħollu l-creatine phosphokinase (CPK), eż., statins bħal simvastatin, l-effett addittiv possibbli maż-żieda ta' CPK imqanqal minn brexpiprazole għandu jiġi kkonsidrat.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Attwalment mhemm l-ebda tagħrif disponibbli dwar l-interazzjonijiet farmakodinamiċi ta' brexpiprazole. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta wiehed jippreskrivi prodotti mediċinali oħrajn fl-istess waqt. Minhabba l-effetti fuq is-Sistema Nervuża Ċentrali (SNĊ) primarja ta' brexpiprazole, kawtela għandha tintuża meta brexpiprazole jittiehed flimkien ma' alkohol jew prodotti mediċinali oħrajn tas-SNĊ b'reazzjonijiet avversi li jikkoinċidu bħal opjojdi bħal kodeina jew morfina (ara sezzjoni 4.8)

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' brexpiprazole f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Brexpiprazole mhux irrikkmandat waqt it-tqala jew f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Trabi li jkunu għadhom kif twieldu esposti għal antipsikotiċi, li jinkludu brexpiprazole, waqt it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi, li jinkludu sintomi estrapiramidali u/jew ta' tiżmim li jistgħu jvarjaw fis-severità u tul wara l-ħlas. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonja, ipotonja, roġhda, ħedla, distress respiratorju u disturb ta' tmigh. Sussegwentement, trabi li għadhom jitwieldu għandhom jiġu monitorati bir-reqqa.

Treddigh

Mhux magħruf jekk brexpiprazole/metaboliti jiġux eliminati mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika mill-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni tal-metaboliti ta' brexpiprazole fil-ħalib tas-sider tal-firien (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjeni mit-terapija bi brexpiprazole, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' brexpiprazole fil-fertilità tal-bniedem ma ġietx valutata. Studji fl-annimali wrew tnaqqis fil-fertilità tal-mara (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Brexpiprazole għandu effett żgħir sa moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba l-effetti potenzjali fuq is-sistema nervuża ċentrali, bħal sedazzjoni u sturdament li huma reazzjonijiet avversi komuni għall-mediċina (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADRs - adverse drug reactions) osservati frekwentament fl-adulti kienu akatisja (5.6 %) u żieda fil-piż (3.9 %) u fl-adolessenti kienu dardir (6.4%), ħedla (4.5%) u akatisja (3.6%).

Elenku tabellat ta' reazzjonijiet avversi

L-inċidenzi ta' ADRs assoċjati ma' brexpiprazole huma tabellati iktar 'l isfel. It-tabella hi bbażata fuq reazzjonijiet avversi rapportati fil-provi kliniċi fuq adulti ta' fażi 2 u 3 fuq terminu ta' żmien qasir bi placebo bħala kontroll b'dożi terapewtiċi rilevanti (2 mg sa 4 mg) u provi kliniċi pedjatriċi ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo fuq terminu ta' żmien qasir b'dożi terapewtiċi rilevanti (1 mg sa 4 mg).

L-ADRs kollha huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi (SOC – system organ class) u l-frekwenza; komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

Klassi tas-Sistema tal-Organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Disturbi fs-sistema immuni		Raxx	Anġjoedema Urtikarja Wiċċ jintefah	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż		
Disturbi psikjatriċi			Attentat ta' suwiċidju Hsieb suwiċidali	Disturb tal-logħob tal-azzard Imġiba impulsiva Tehid ta' ikel bla rażan Xiri kompulsiv Imġiba sesswali kompulsiva
Disturbi fis-sistema nervuża		Akatisja Sturdament Rogħda Hedla ¹	Parkinsoniżmu	Aċċessjonijiet Sindrome Malinn Newrolettiku (NMS)
Disturbi fil-qalb				Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramma
Disturbi vaskulari			Tromboemboliżmu venuż (li jinkludi emboliżmu pulmonari u trombożi fil-vini profondi) Pressjoni baxxa kif tqum bilwieqfa	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla	

Klassi tas-Sistema tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea Dardir Ugħigh fil-parti ta' fuq taż-żaqq	Karje tas-sniien Gass	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fid-dahar Ugħigh fl-estremitàjiet	Mijalgja	Rabdomijolosi
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas				Sindrome ta' meta titwaqqaf il-medicina fit-tarbija li għadha kif titwieled (ara sezzjoni 4.6)
Investigazzjonijiet	Żieda ta' prolaktin fid-demm ²	Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demm	Żieda fil-pressjoni tad-demm Żieda ta' trigliceridi fid-demm Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied.	

¹ Tinkludi wkoll sedazzjoni u ipersonnja

² Il-kategorizzazzjoni ta' żieda ta' prolaktin fid-demm hi bbażata fuq kriterji Potenzjalment Rilevanti Klinikament (Potentially clinically relevant, PCR) ta' > 1 × limitu ta' fuq tan-normal (ULN).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Adulti

Sintomi Estrapiramidali (EPS)

Akatisja kienet l-aktar ADR relatata ma' EPS rapportata b'mod frekwenti fil-grupp ta' brexpiprazole 2 mg/jum sa 4 mg/jum (5.6 %) meta mqabbla ma' 4.5 % fil-placebo, segwit mir-roghda (2.7 %) meta mqabbla ma' 1.2 % fil-placebo. L-inċidenzi ta' ADRs oħrajn relatati ma' EPS rapportati waqt provi fuq terminu ta' żmien qasir, b'kontroll, kienu diskinesja (0.4 %), disturb estrapiramidali (1.8 %) u Parkinsoniżmu (0.4 %). Ara sezzjoni 4.4.

Akatisja

Minn provi b'doża fissa jidher li hemm relazzjoni bejn id-doża u r-rispons għal akatisja f'pazjenti trattati bi brexpiprazole, bi frekwenza dejjem tiżdied b'doži oghla. L-inċidenza ta' akatisja fil-gruppi ta' 1 mg/jum, 2 mg/jum, u 4 mg/jum ta' brexpiprazole kienu ta' 3.0 %, 4.6 % u 6.5 %, rispettivament, meta mqabbla ma' 5.2 % ta' individwi fil-grupp tal-placebo.

L-inċidenza ta' akatisja fil-provi fuq terminu ta' żmien qasir, b'kontroll (5.4 %), kienet simili għall-inċidenza ta' provi fuq terminu ta' żmien twil b'tikketta tidher (5.7 %).

Imġieba suwiċidali

Fi provi fuq terminu ta' żmien qasir, b'kontroll, Avvenimenti Avversi Emerġenti bi Trattament (TEAEs - Treatment Emergent Adverse Events) marbuta ma' mġieba suwiċidali ġew rapportati għal 8 individwi (0.5 %, 2 avvenimenti serji, 1 wassal għal waqfien) fil-grupp ta' trattament ta'

brexpiprazole u 3 individwi (0.4 %, xejn serji) fil-grupp tal-plaċebo. Fi provi fuq terminu ta' żmien twil, bit-tikketta tidher, TEAEs marbuta ma' mgieba suwiċidali ġew rapportati għal 23 individwu (1.6 %). Globalment, fil-programm ta' żvilupp kliniku għal brexpiprazole għal skizofrenija, kien hemm mewt wahda dovuta għal suwiċidju li sehhet imma ma kinetx ikkonsidrata relatata mal-medicina mill-investigatur. Każijiet spontanji li rraportaw suwiċidju komplut u attentat ta' suwiċidju ġew rapportati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ara sezzjoni 4.4.

Titwil tal-QT

Fil-provi b'kontroll fuq terminu ta' żmien qasir bi brexpiprazole, 3 TEAEs relatati mat-titwil tal-QT ġew rapportati fil-grupp ta' 2 mg sa 4 mg (0.3 %), meta mqabbla ma' 3 TEAEs (0.5 %) f'individwi li kienu qed jirċievu plaċebo. L-inċidenza ta' TEAEs fi provi fuq terminu ta' żmien twil kienet simili għal dik fil-provi fuq terminu ta' żmien qasir.

L-effetti ta' brexpiprazole f'dożi terapewtiċi (4 mg) u sovraterapewtiċi (12 mg) fuq l-intervall QT kienu valutati f'individwi bi skizofrenija jew b'disturb skizoaffettiv fi prova każwali, double blind, b'kontrolli bi plaċebo u pożittivi (moxifloxacin), fi grupp parallel. Analizi tas-sottogrupp minn din il-prova ssuġġeriet li t-titwil QTc kien akbar fin-nisa milli fl-irġiel (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1)

Żieda fil-piż

Fi provi kkontrollati fuq terminu ta' żmien qasir, il-perċentwali ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti (żieda ta' ≥ 7 % mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem) kien ta' 9.1 % fil-grupp ta' 2 mg/jum sa 4 mg/jum ta' brexpiprazole, paragonat ma' 3.8 % fil-grupp tal-plaċebo. Fi provi fuq terminu ta' żmien twil, b'tikketta tidher, il-perċentwali ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti (żieda ta' ≥ 7 % fil-piż tal-ġisem) fi kwalunkwe vista kienet ta' 20.7 % u 0.4 % tal-individwi waqfu minhabba żieda fil-piż. F'individwi li kellhom żieda fil-piż ta' ≥ 7 % mil-linja bażi, il-piż żdied maż-żmien b'żieda medja fil-piż ta' 10.2 kg f'gimgha 52. Il-bidla medja fil-piż tal-ġisem globali għall-grupp ta' brexpiprazole fuq terminu ta' żmien twil, fi prova bit-tikketta tidher kienet 2.1 kg f'gimgha 52. Ara sezzjoni 4.4.

Prolaktin

L-inċidenza ta' prolaktin fid-demmi żdiedet minn 0.9 % fil-grupp ta' brexpiprazole taż-2 mg sa 4 mg ipparagunat ma' dak ta' 0.5 % fil-grupp tal-plaċebo fi provi kkontrollati, fuq terminu ta' żmien qasir. Frekwenzi oġhla ta' prolaktin oġhla (1.5 % *versus* 0.60 %) kienu osservati fin-nisa meta mqabbla ma' rġiel fil-provi ta' terminu qasir. Barra minn hekk, il-frekwenzi ta' livelli oġhla ta' prolaktin $> 1 \times \text{LON}$ fil-grupp ta' brexpiprazole ta' 2 mg sa 4 mg kienu 13.7 % fin-nisa *versus* 6.4 % fil-grupp tal-plaċebo u 11.1 % fl-irġiel *versus* 10.3 % fil-grupp ta' plaċebo. Ara sezzjoni 4.4.

Sindrome malinn newrolettiku

Kumpless sintomatiku potenzjalment fatali riferut bħala Sindrome Malinn Newrolettiku (NMS) ġie rapportat flimkien ma' brexpiprazole (ara sezzjoni 4.4).

Dardir

Għad-dardir, l-inċidenza globali fil-grupp ta' 2 mg sa 4 mg brexpiprazole kienet ta' 2.3 % fi provi b'kontrolli fuq terminu ta' żmien qasir meta mqabbla ma' 2.0 % fil-grupp tal-plaċebo. Għal remettar dawn l-inċidenzi kienu 1.0 % fil-grupp trattat bi brexpiprazole meta mqabbla ma' 1.2 % fil-grupp tal-plaċebo.

F'termini ta' differenza bejn is-sessi, ġiet osservata frekwenzi oġhla ta' dardir (4.8 % *versus* 2.8 %) u remettar (4.6 % *versus* 1.4 %) f'nisa meta mqabbla ma' rġiel fost individwi trattati bi brexpiprazole fi provi fuq terminu ta' żmien qasir. Rigward individwi li rċeew plaċebo: il-frekwenza għad-dardir kienet ta' 2.8 % għall-irġiel *versus* 3.2 % għan-nisa, filwaqt li l-frekwenza għar-remettar kienet ta' 3.0 % għall-irġiel *versus* 2.6 % għan-nisa (ara sezzjoni 5.2)

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti ta' 13-il sena 'l fuq bi skizofrenija

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fl-adolexxenti mistennija li jkunu simili bħal dawk fl-adulti.

Sintomi Estrapiramidali (EPS)

Fi provi fuq terminu ta' żmien qasir, l-akatisja kienet l-aktar ADR relatata ma' EPS irrappurtata b'mod frekwenti fil-grupp ta' brexpiprazole 1 mg/jum sa 4 mg/jum (3.6 %) meta mqabbla ma' 2.9 % fil-placebo. L-inċidenzi ta' ADRs oħrajn relatati ma' EPS irrappurtati fi provi kkontrollati fuq terminu ta' żmien qasir f'pazjenti pedjatriċi kienu riġidità muskolari (0.9 %), ipokinesja (0.9 %) u roġhda (0.9 %).

Akatisja

L-inċidenza ta' akatisja f'individwi pedjatriċi ttrattati bi brexpiprazole fi prova double-blind, każwali u fuq terminu ta' żmien qasir kienet ta' 3.6 % versus 2.9 % għal individwi ttrattati bi placebo. L-inċidenza ta' akatisja fil-prova open-label fuq terminu ta' żmien twil kienet ta' 5.1 %. Ara sezzjoni 4.4.

Imġiba suwiċidali

Fi prova kkontrollata fuq terminu ta' żmien qasir, TEAE ta' mġiba suwiċidali kienet irrappurtata f'individwu 1 (0.9 %, avveniment mhux serju) fil-grupp ta' trattament bi brexpiprazole u fl-ebda individwu fil-grupp tal-placebo. Fi prova open-label fuq terminu ta' żmien twil, TEAEs ta' mġiba suwiċidali kienu rappurtati f'9 individwi (3.1 %). Ara sezzjoni 4.4.

Titwil tal-QT

L-ebda TEAE relatat mat-titwil tal-QT ma ġie rappurtat fil-provi tal-iskizofrenija fl-adolesxenti. Il-profil tas-sigurtà osservat fil-popolazzjoni adolesxenti huwa meqjus li huwa simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta (ara sezzjoni 4.4).

Żieda fil-piż

Fi prova kkontrollata fuq terminu ta' żmien qasir, il-perċentwal ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti (żieda ta' ≥ 7 % mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem) kien ta' 8.2 % fil-grupp ittrattat bi brexpiprazole, meta mqabbel ma' 4.9 % fil-grupp tal-placebo. Iż-żieda medja fil-piż mil-linja bażi sal-aħħar vista kienet ta' 0.8 kg f'individwi ttrattati bi brexpiprazole u 0.0 kg f'individwi ttrattati bil-placebo. Għall-aġġustament għal tkabbir normali, ġew derivati punteġġi z (imkejla f'devjazzjonijiet standard [SD]), li jinnormalizzaw it-tkabbir naturali tat-tfal u l-adolesxenti b'paragun mal-istandards tal-popolazzjoni skont l-età u s-sess. Bidla fil-punteġġ z ta' <0.5 SD titqies li mhix klinikament sinifikanti. F'dan l-istudju, ma ġiet osservata l-ebda bidla fil-punteġġ z medju mil-linja bażi sal-aħħar vista fil-gruppi ttrattati bi brexpiprazole u l-gruppi ttrattati bi placebo. 4.5 % tal-individwi ttrattati bi brexpiprazole u 3.9 % tal-individwi ttrattati bil-placebo kellhom żieda fil-punteġġ z tal-piż tal-ġisem aġġustat skont l-età u s-sess ta' mill-inqas 0.5 SD mil-linja bażi. TEAEs ta' żieda fil-piż ġew irrappurtati f'1.7% tal-pazjenti kollha fil-grupp ta' brexpiprazole meta mqabbla ma' 3.4% fil-grupp tal-placebo. Ara sezzjoni 4.4.

Fil-prova open-label fuq terminu ta' żmien twil, il-perċentwal ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti (żieda ta' ≥ 7 % mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem) fi kwalunkwe vista kien 47.3 % fil-grupp ittrattat bi brexpiprazole. Bidla medja fil-punteġġ z mil-linja bażi sal-aħħar vista kienet 0.00 SD għall-piż tal-ġisem, filwaqt li 21.8 % tal-pazjenti kellhom żieda fil-punteġġ z tal-piż tal-ġisem aġġustat skont l-età u s-sess ta' mill-inqas 0.5 SD mil-linja bażi. TEAEs ta' żieda fil-piż ġew osservati f'10.9 % tal-individwi, filwaqt li TEAEs ta' żieda fl-apetit, żieda fil-BMI u żieda fiċ-ċirkonferenza tal-qadd, ġew irrappurtati kull wieħed f'żewġ individwi, f'individwu wieħed, u f'individwu wieħed, rispettivament.

Prolaktin

Fil-prova fuq terminu ta' żmien qasir, ma ġew irrappurtati l-ebda każijiet avversi emergenti tat-trattament assoċjati ma' prolaktin elevat. Il-frekwenzi taż-żidiet ta' prolaktin $> 1 \times \text{ULN}$ fil-grupp ta' 2 mg sa 4 mg brexpiprazole kienu ta' 26.8 % fin-nisa versus 6.3 % fil-grupp tal-placebo u ta' 24.5 % fl-irġiel versus 6 % fil-grupp tal-placebo. Fil-prova fuq terminu ta' żmien twil, 2.0 % tal-individwi rappurtaw TEAEs ta' żieda ta' prolaktin fid-demm u 0.7% tal-individwi rappurtaw TEAEs ta' iperprolaktinemija. Ara sezzjoni 4.4.

Sindromu malinn newrolettiku

L-ebda TEAE relatat mal-NMS ma ġie rappurtat fil-provi tal-iskizofrenija fl-adolesxenti. Il-profil tas-

sigurtà osservat fil-popolazzjoni adolexxenti huwa meqjus li huwa simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta (ara sezzjoni 4.4).

Dardir

TEAEs ta' Dardir ġew irrappurtati fil-provi tal-iskizofrenija fl-adolexxenti. Il-profil tas-sigurtà osservat fil-popolazzjoni adolexxenti huwa meqjus li huwa simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

Hedla inkluz sedazzjoni u ipersonnja

Fi prova fuq terminu ta' żmien qasir, l-okkorrenza ta' TEAEs relatati mal-hedla (sedazzjoni, hedla, ipersonnja) kienet 7.3% fil-grupp ta' brexpiprazole 2-4 mg meta mqabbla ma' 6.7% fil-grupp tal-placebo. Fi prova open-label, fuq terminu ta' żmien twil, l-okkorrenza ta' TEAEs relatati mal-hedla (sedazzjoni, hedla, ipersonnja) kienet 12.6 %. Dawn it-TEAEs kienu ta' severità hafifa sa moderata.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hasil tal-istonku u trattament b' mediċina li ġġagħlek tirremetti jistgħu jkunu utli immedjatament wara doża eċċessiva. Elettrokardjogramma għandha tiġi miksuba f'każ ta' doża eċċessiva u jekk it-titwil tal-intervall QT ikun preżenti, monitoraġġ għandu jiġi istitwit.

Inkella, il-ġestjoni tad-doża eċċessiva għandha tikkonċentra fuq terapija t'appoġġ. billi jinżamm passagġ tal-arja adegwat, ossiġenazzjoni u ventilazzjoni u ġestjoni tas-sintomi. Superviżjoni medika attenta u monitoraġġ għandhom jibqgħu sakemm il-pazjent jirkupra.

Faħam attivati u sorbitol (50 g/240 mL), mogħtijin mill-halq siegħa wara li nbelgħu 2 mg doża orali ta' brexpiprazole, naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' brexpiprazole b'madwar 5 % sa 23 % u 31 % sa 39 % rispettivament. Madanakollu, mhemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli fuq il-potenzjal terapewtiku ta' faħam attivati fit-trattament ta' doża eċċessiva bi brexpiprazole.

Għalkemm m'hemm l-ebda tagħrif fuq l-effett ta' emodijalisi fit-trattament ta' doża eċċessiva bi brexpiprazole, emodijalisi mhux probabbli li jkun utli fil-ġestjoni ta' doża eċċessiva peress li brexpiprazole jintrabat hafna ma' proteini fil-plażma.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikolettici, antipsikotici ohrajn, Kodiċi ATC N05AX16

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brexpiprazole huwa aġent antipsikotiku atipiku. Il-farmakoloġija ta' brexpiprazole hi meqjusa li ssir permezz tal-attività modulari fis-sistemi ta' serotonin u dopamine li jikkombinaw attività agonista parzjali fir-riċettaturi serotonergici f' 5-HT_{1A} u dopaminergici D₂ b'attività antagonista fir-riċettaturi serotonergici 5-HT_{2A} b'affinità għolja simili għal dawn ir-riċettaturi kollha (K_i: 0.1 nM sa 0.5 nM) Brexpiprazole juri wkoll attività antagonista fir-riċettaturi noradrenergici $\alpha_{1B/2C}$ b'affinità fl-istess firxa sottonanomolari ta' K_i (K_i: 0.2 nM sa 0.6 nM).

Effetti farmakodinamici

Influenza fil-varjazzjoni ġenetika fuq ir-risponsi farmakodinamici għal brexpiprazole għadhom ma ġewx mistharra.

Effetti fuq QT

L-effetti ta' brexpiprazole fl-intervall ta' QT kien valutat f'pazjenti bi skizofrenija jew disturb skizoaffettiv. Fl-analiżi globali, brexpiprazole ma tawwalx l-intervall ta' QT_c b'mod klinikament rilevanti wara dożi terapewtiċi u sovraterapewtiċi (4 mg/jum; n = 62 or 12 mg/jum; n = 53) u l-ebda korelazzjoni ma ġiet osservata bejn il-konċentrazzjonijiet ta' brexpiprazole u t-titwil ta' QT_c.

Analiżi tas-sottogrupp minn din il-prova komprensiva ta' QT_c tissuggerixxi li t-titwil ta' QT_c kien akbar fl-individwi nisa milli fl-irġiel. Fil-grupp ta' brexpiprazole 4 mg/jum, il-bidla massima medja aġġustata għall-plaċebo mil-linja bażi fl-intervall ta' QT_{cl} kienet ta' 5.2 ms (90 % CI: 1.5, 8.9) f'irġiel (n = 48) u 15.0 ms (90 % CI: 7.7, 22.3) f'nisa (n = 14) f'6 sigħat wara li tingħata d-doża. Fil-grupp ta' brexpiprazole 12 mg/jum, il-bidla massima medja aġġustata għall-plaċebo mil-linja bażi fl-intervall ta' QT_{cl} kienet ta' 2.9 ms (90 % CI: -1.2, 6.9) f'irġiel (n = 40) fi 12-il siegħa wara d-dożagg u 10.4 ms (90 % CI: 2.7, 18.2) f'nisa (n = 13) f'24 siegħa wara li tingħata d-doża. L-għadd iżgħar ta' individwi nisa arwolati minn irġiel fl-istudju ma jippermettix li wiehed jislet konklużjonijiet definittivi.

Effikaċja klinika

Adulti:

L-effikaċja u s-sigurtà ta' brexpiprazole fit-trattament ta' adulti bi skizofrenija ġie studjat f'żewġ provi kliniċi każwali, multinazzjonali, u waħda reġjonali (Ġappun), b'doża fissa, każwali, bi plaċebo bħala kontroll, double-blind ta' 6 ġimġhat (provi 1 sa 3), fi prova klinika multinazzjonali, każwali, double-blind, bi plaċebo bħala kontroll, b'referenza attiva (quetiapine), fi prova klinika b'doża flessibbli ta' 6 ġimġhat (prova 4), u, fi prova waħda ta' manteniment, multinazzjonali, bi plaċebo bħala kontroll, ta' 52 ġimġha (prova 5). Il-provi kienu jinkludu 2 690 pazjent mill-etajiet ta' 18-il sena sa 65 sena.

Fil-provi 1, 2 u 3, brexpiprazole ġie titrat kif deskritt f'sezzjoni 4.2 b'1 mg għal 4 ijiem, segwit b'2 mg f'jiem 5 sa 7. F'jum 8, id-doża ġiet miżjuda għal 4 mg għal xi wħud mill-gruppi ta' trattament.

Provi ta' terminu ta' żmien qasir

Fit-tliet provi ta' terminu ta' żmien qasir b'doża fissa (provi 1, 2 u 3), individwi ġew magħżula b'mod każwali sabiex jirċievu brexpiprazole 2 mg darba kuljum, 4 mg darba kuljum jew plaċebo.

Prova 4 assessjat l-effikaċja, is-sigurtà u t-tolerabilità ta' brexpiprazole fil-firxa ta' doża flessibbli ta' 2 mg/jum sa 4 mg/jum u 400 mg sa 800 mg quetiapine li jerġi b'mod estiż (XR, *extended release*) għal assaġġ ta' sensitività. Fil-provi fuq terminu ta' żmien qasir, il-punt aħħari ta' effikaċja primarju kien definit bħala l-bidla medja mil-linja bażi għal ġimġha 6 fil-punteġġi totali tal-Iskala tas-Sindrome Pożittiv u Negattiv (PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale), inventarju ta' oġġetti multipli magħmul minn hames fatturi biex jevalwa sintomi pożittivi, sintomi negattivi, ħsibijiet diżorganizzati, ostilità inkontrollata/eċċitament, u ansjetà/depressjoni.

Il-punt finali sekondarju ewlieni fil-provi 1, 2, u 4 kien l-Impressjoni Globali Klinika ta' Severità (CGI-S - Clinical Global Impression of Severity) tal-iskizofrenija, stima ta' valutazzjoni mit-tabib fuq 7 punti dwar is-severità tal-marda. Is-CGI-S kien assessjat ukoll fil-provi 3 u 5 bħala punt finali sekondarju.

L-effetti ta' brexpiprazole kienu wkoll evalwati fuq għadd ta' punti finali sekondarji speċifikati minn qabel: l-aspetti speċifiċi ta' sintomi ta' skizofrenija (PANSS Punteġġ ta' Sotto Skala Pożittiva, PANSS Punteġġ ta' Sottoskala Negattiva, PANSS Punteġġ ta' Komponent Eċċitat (PEC), PANSS Fatturi ta' Marder pożittivi, negattivi, ħsibijiet diżorganizzati, ostilità/eċċitament inkontrollabbli u ansjetà/depressjoni), u l-analiżi għal rispons (imfisser bħala titjib ta' 30 % fil-punteġġ totali ta' PANSS paragonat mal-linja bażi jew ma' punteġġ CGI-I ta' 1 [imtejjeb ħafna] jew [imtejjeb]).

L-effikaċja kienet murija fi prova 1 kemm għal brexpiprazole 2 mg/jum u 4 mg/jum u replikata fi prova 2 għal brexpiprazole 4 mg/jum biss u fi prova 3 għal brexpiprazole 2 mg/jum biss.

Fil-prova b'doża flessibbli 4, f'gimgha 6, individwi fil-grupp ta' trattament ta' brexpiprazole kellhom titjib numerikament akbar fil-punteġġ totali ta' PANSS mill-individwi fil-grupp tal-plaċebo, għalkemm id-differenza f'gimgha 6 ma lahaqtx livell li kien statistikament sinifikanti għall-analiżi ta' effikaċja primarja ($p = 0.0560$; ara tabella 2). Fl-istess prova, ir-riferiment attiv, quetiapine XR kien miżjud għas-sensittività tal-assaġġ biss, isseparat mill-plaċebo.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja primarja għal provi ta' 6 gimghat fi skizofrenija

Prova	Grupp ta' trattament	n	Mizura ta' effikaċja primarja PANSS			
			Punteġġ tal-linja bażi medju (SD)	Bidla medja LS mil-linja bażi (SE)	Differenza medja LS ^{a, b} 95 % CI)	valur p
1	Brexpiprazole (2 mg/jum)*	180	95.85 (13.75)	-20.73 (1.55)	-8.72 (-13.1, -4.37)	< 0.0001
	Brexpiprazole (4 mg/jum)*	178	94.70 (12.06)	-19.65 (1.54)	-7.64 (-12.0, -3.30)	0.0006
	Plaċebo	178	95.69 (11.46)	-12.01 (1.60)	--	--
2	Brexpiprazole (2 mg/jum)	179	96.30 (12.91)	-16.61 (1.49)	-3.08 (-7.23, 1.07)	0.1448
	Brexpiprazole (4 mg/jum)*	181	94.99 (12.38)	-20.00 (1.48)	-6.47 (-10.6, -2.35)	0.0022
	Plaċebo	180	94.63 (12.84)	-13.53 (1.52)	--	--
3	Brexpiprazole (2 mg/jum)*	113	96.55 (19.20)	-14.95 (2.00)	-7.32 (-13.04, -1.59)	0.0124
	Brexpiprazole (4 mg/day)	109	96.39 (15.73)	-11.49 (2.10)	-3.86 (-9.71, 2.00)	0.1959
	Plaċebo	113	97.19 (19.27)	-7.63 (2.11)	--	--
4	Brexpiprazole (2 mg/jum sa 4 mg/jum)	150	97.82 (10.25)	-19.99 (1.51)	-4.1 (-8.2, 0.1)	0.0560
	Plaċebo	159	98.38 (10.30)	-15.93 (1.49)	--	--

SD Standard deviation (Devjazzjoni standard)

SE Standard error (Error Standard)

LS Mean Least-squares mean (Medja tal-inqas kwadrati)

CI Confidence interval (Intervall ta' kunfidenza)

* Trattament statistikament sinifikanti superjuri għal plaċebo

^a Differenza (brexpiprazole nieqes il-plaċebo) fil-bidla medja tal-inqas kwadrati mil-linja bażi,

f' ġimgha 6
 b LS Medju, CI 95%, u valuri p għal provi individwali kienu derivati minn analiżi MMRM (*Mixed effect Model Repeat Measurement* – Mudell ta' effett Imħallat b'Kejl Ripetut) kif ġej: effetti fissi tas-sit, trattament, vista u interazzjoni bi trattament mal-vista, b'linja bażi u b'interazzjoni b'linja bażi mal-vista bħala kovarjanti. Matriċi ta' struttura ta' varjanza-kovarjanza mhux strutturata ġiet użata.

L-analiżi statistiċi primarji saru permezz ta' mudell MMRM b'imputazzjoni MAR (*Missing At Random* – Każwalità Nieqsa). Riżultati ta' analiżi sensittiva permezz ta' imputazzjoni multipla abbażi ta' placebo (PMI – placebo based multiple imputation) kienu konsistenti mal-analiżi primarja.

Ir-riżultati għall-parametru tal-eżitu sekondarju (ewlieni) u l-punti finali addizzjonali kienu jsostnu l-punt finali primarju.

Fi prova 1, titjib statistikament sinifikanti aħjar fuq is-CGI-S, il-kejl sekondarju ewlieni, f' ġimgha 6 intwera wkoll għad-dożi ta' 2 mg/jum u 4 mg/jum meta mqabbel mal-gruppi tad-doża tal-placebo. Minhabba l-ġerarkija tal-provi l-akbar titjib muri kemm għal 2 mg/jum u 4 mg/jum fuq is-CGI-S jista' jiġi kkonsidrat t' appoġġ għal provi 2, 3 u 4 (ara tabella 3).

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja sekondarja għal provi ta' 6 ġimghat fi skizofrenija

Prov a	Grupp ta' trattament	n	Mizura ta' effikaċja sekondarja ewlenija: CGI-S			
			Punteġġ tal- linja bażi medja (SD)	Bidla medja LS mil-linja bażi (SE)	Differenza medja ^a LS 95 % CI)	valur p
1.	Brexpiprazole (2 mg/jum)*	181	4.90 (0.64)	-1.15 (0.08)	-0.33 (-0.56, -0.10)	0.0056
	Brexpiprazole (4 mg/jum)*	178	4.81 (0.64)	-1.20 (0.08)	-0.38 (-0.61, -0.15)	0.0012
	Placebo	181	4.84 (0.66)	-0.82 (0.09)	--	--
2	Brexpiprazole (2 mg/jum)	180	4.96 (0.65)	-0.99 (0.09)	-0.19 (-0.42, 0.05)	0.1269
	Brexpiprazole (4 mg/jum)*	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	Brexpiprazole (2 mg/jum)*	113	4.80 (0.78)	-0.84 (0.11)	-0.35 (-0.67, -0.03)	0.0308
	Brexpiprazole (4 mg/jum)	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)	--	--

Prov a	Grupp ta' trattament	n	Mizura ta' effikaċja sekondarja ewlenija: CGI-S			
			Punteġġ tal- linja bażi medja (SD)	Bidla medja LS mil-linja bażi (SE)	Differenza medja ^a LS 95 % CI)	valur p
4	Brexpiprazole* (2 mg/jum sa 4 mg/jum) ^b	150	4.96 (0.59)	-1.21 (0.08)	-0.27 (-0.49, -0.06)	0.0142
	Plaċebo	159	4.94 (0.57)	-0.93 (0.08)	--	--

SD Standard deviation (Devjazzjoni standard)

SE Standard error (Errur standard)

LS Mean Least-squares mean (Medja tal-inqas kwadrati)

CI Confidence interval (Intervall ta' kunfidenza)

* Trattament statistikament sinifikanti superjuri għal plaċebo

^a Differenza (brexpiprazole nieqes il-plaċebo) fil-bidla medja tal-inqas kwadrati mil-linja bażi, f'gimgha 6

^b Doża medja 3.5 mg/jum

Manteniment tal-prova t'effikaċja

Fi prova 5, prova fuq terminu ta' żmien twil maħsuba biex taċċessa ż-żamma tal-effett ta' brexpiprazole billi jiġi valutat id-dewmien fi żmien għal rikaduta imminenti ta' skiżofrenija, pazjenti bi skiżofrenija li rrispondew għal trattament bi brexpiprazole 1 mg/jum sa 4 mg/jum, kienu stabilizzati fuq 12-il gimgha sa 36 gimgha, u mbagħad magħżula b'mod każwali b'mod double-blind biex jew jissoktaw it-trattament bid-doża ta' stabilizzazzjoni ta' brexpiprazole (n = 96) jew jirċievu plaċebo (n = 104) għal 52 gimgha jew sakemm kien hemm rikaduta.

Fl-analizi primarja ta' żmien ta' rikaduta imminenti pazjenti fuq brexpiprazole wrew hin sinifikanti itwal għal rikaduta meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo ($p < 0.0001$). F'gimgha 52 brexpiprazole (13.5 %) naqqas ir-riskju ta' rikaduta imminenti b'71 % meta mqabbel ma' plaċebo (38.5 %). Matul l-istabilizzazzjoni, brexpiprazole tejjeb is-sintomologija klinika (kif assessjat b'PANSS, CGI-S u CHI-I [Analysis of Covariance – Analizi ta' Kovarjanza - ANCOVA Last Observation Carried Forward – L-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem - LOCF]) u funzjonament (kif assessjat b'Assessjar Globali ta' Funzjonament (GAF)(ANCOVA LOCF)). Dan it-titjib kien mantnut waqt il-fażi ta' manteniment double-blind ta' 52 gimgha f'pazjenti fuq brexpiprazole waqt li pazjenti magħżula b'mod każwali biex jirċievu plaċebo wrew deterjorament fil-punteġġi PANSS, CGI-S u CGI-I, u GAF (ANCOVA LOCF). Brexpiprazole żamm il-kontroll ta' sintomi u funzjonament meta paragunat ma' plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' brexpiprazole fit-trattament ta' pazjenti pedjatriki bl-iskiżofrenija ġew studjati fi prova waħda ta' 6 gimghat, każwali, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (prova 6) u fi prova open-label, fuq terminu ta' żmien twil ta' 24 xahar. Il-prova fuq terminu ta' żmien qasir inkludiet 110 pazjenti magħżula b'mod każwali għal brexpiprazole, 101 pazjent għal aripiprazole għal assaġġ ta' sensittività u 104 pazjenti għal plaċebo b'età medja ta' 15-il sena.

Fil-prova fuq terminu ta' żmien qasir (prova 6), il-pazjenti rċevew jew brexpiprazole ta' 2 sa 4 mg/jum, jew aripiprazole ta' 10 sa 20 mg/jum jew plaċebo.

Il-punt aħħari ta' effikaċja primarju kien definit bhala l-bidla medja mil-linja bażi sa gimgha 6 fil-punteġġi totali tal-Iskala tas-Sindrome Pozittiv u Negattiv (PANSS).

Brexpiprazole ta' 2 sa 4 mg/jum u aripiprazole wrew titjib statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-plaċebo fil-bidla medja mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali ta' PANSS.

Analizzjiet li tlestew minn prova fuq terminu ta' żmien twil b'dożi flessibbli ta' brexpiprazole ta' 1 sa 4mg/jum urew titjib miżmum fis-sintomi mil-linja bażi sa xahar 24 fil-Punteġġ Totali ta' PANSS.

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja primarja għal prova ta' 6 ġimgħat fl-iskizofrenija f'Pazjenti Pedjatriċi

Prova	Grupp ta' trattament	n	Miżura ta' effikaċja primarja: PANSS			
			Punteġġ medju tal-linja bażi (SD)	Bidla medja LS mil-linja bażi (SE)	Differenza medja LS (95 % CI)	valur p
6	Brexpiprazole (2 mg/jum sa 4 mg/jum)*	110	101.06 (14.87)	-22.75 (1.49)	-5.33 (-9.55, -1.10)	0.0136
	Aripiprazole (10 mg/jum sa 20 mg/jum)	101	101.03 (13.08)	-23.95 (1.57)	-6.53 (-10.8, -2.21)	0.0032
	Placebo	103 ^b	102.17 (16.30)	-17.42 (1.58)	--	--

SD Devjazzjoni standard

SE Żball standard

Medja LS Medja tal-inqas kwadri

CI Intervall ta' Kunfidenza

* Trattament statistikament superjuri b'mod sinifikanti għall-placebo

a Differenza (brexpiprazole nieqes il-placebo) fil-bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja bażi, f'ġimgħa 6

b Kampjun tal-effikaċja jinkludi individwi ttrattati li għandhom valutazzjoni tal-effikaċja tal-linja bażi u tal-inqas 1 wara l-linja bażi għall-Punteġġ Totali ta' PANSS

Barra minn hekk, analiżi farmakokinetika/farmakodinamika tqieset ta' appoġġ għat-tqabbil ta' data dwar l-effikaċja klinika bejn adolexxenti u adulti bl-iskizofrenja.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Brexpiprazole jiġi assorbit wara l-ġhoti tal-pillola, bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu fi żmien 4.0 sigħat wara l-ġhoti ta' doża waħda; il-bijodisponibilità assoluta orali tal-formulazzjoni tal-pillola hi ta' 95.1 %. Il-konċentrazzjonijiet ta' brexpiprazole fl-istadju fiss jintlaħqu fi żmien 10-ijiem sa 12-il jum ta' dożaġġ. L-ġhoti ta' pillola ta' 4 mg brexpiprazole b'ikla standard b'xaham għoli ma affettwax is- C_{max} jew AUC ta' brexpiprazole. Wara l-ġhoti ta' doża waħda u multipla darba kuljum, l-esponiment ta' brexpiprazole (C_{max} u AUC) żdied bi proporzjon mad-doża mogħtija. Abbażi ta' studji *in vivo*, brexpiprazole la huwa substrat u lanqas mhu impeditur ta' trasportaturi tal-effluss, bħal Multi Drug Resistance (MDR) 1 (P-gp) u BCRP.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' brexpiprazole wara l-ġhoti ġol-vina huwa għoli (1.56 L/kg $\pm$ 0.418 L/kg), li jindika distribuzzjoni estravaskulari. Brexpiprazole jintrabat b'mod qawwi mal-proteini fil-plażma (aktar minn 99 %) ma' albumina fis-serum u ma' glikoproteina aċida α_1 , u l-irbit mal-proteini mhux affettwat b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Abbażi ta' riżultati minn studji *in vitro* l-irbit ta' brexpiprazole ma' proteini mhux affettwat b'warfarina, diazepam u digitoxin.

Bijotrasformazzjoni

Abbażi ta' studji fuq il-metaboliżmu *in-vitro* permezz taċ-ċitokroma P450 rikombinanti uman, il-metaboliżmu ta' brexpiprazole ntweri li jsir prinċipalment permezz ta' CYP3A4 u CYP2D6 li jwassal għal metaboliti ossidattivi. Abbażi ta' dejta *in-vitro* brexpiprazole wera f'it jew l-ebda impediment ta'

isoenzimi oħra ta' CYP450. *In-vivo*, il-metaboliżmu ta' brexpiprazole huwa prinċipalment medjat permezz ta' CYP3A4 u CYP2D6 li jwassal għal formazzjoni ta' metaboliti ossidattivi b' metabolit wieħed biss, DM-3411, preżenti fil-plażma b'aktar minn 10 % ta' esponiment fil-plażma.

Fl-istat fiss, DM-3411 jirrappreżenta 23.1 % sa 47.7 % ta' esponiment ta' brexpiprazole (AUC) fil-plażma. Għandu jiġi nnotat li studji *in-vivo* ta' qabel l-użu kliniku wrew li f'esponimenti ta' brexpiprazole fil-plażma li huma klinikament rilevanti, l-esponiment fil-moħħ ta' DM-3411 kien inqas mil-livell traċċabbli. Għalhekk, DM-3411 hu kkonsidrat li ma jikkontribwixxix għall-effetti terapewtiċi ta' brexpiprazole.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' brexpiprazole tikkettat b' ^{14}C], madwar 24.6 % u 46 % tar-radjuattività amministrata ġiet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Inqas minn 1 % ta' brexpiprazole mhux mibdul ġie eliminat fl-awrina u madwar 14 % tad-doża orali ġiet rkuprata mingħajr ma nbidlet fl-ippurgar. It-tneħħija orali apparenti tal-pillola brexpiprazole wara l-ġhoti darba kuljum hi ta' $19.8 (\pm 11.4) \text{ mL/h/kg}$. Wara l-ġhoti multipli darba kuljum ta' brexpiprazole, il-half-life terminali ta' eliminazzjoni ta' brexpiprazole u l-metabolit ewlieni tiegħu, DM-3411, hu ta' 91.4 sigħat u 85.7 sigħat, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' brexpiprazole huma proporzjonali mad-doża u ma jvarjawx i mal-ħin wara doża unika (0.2 mg sa 8 mg) u doża multipla (0.5 mg sa 4 mg) b'doża li tittieħed darba kuljum.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Età

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' brexpiprazole (2 mg), pazjenti anzjani (akbar minn 65 sena), urew esponiment sistematiku simili għal brexpiprazole (C_{max} u AUC) paragonabbli ma' individwi adulti (18-il sena sa 45 sena; ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ġeneru sesswali

L-evalwazzjoni PK tal-popolazzjoni identifikat il-ġeneru sesswali bħala kovarjanti statistikament sinifikanti. L-esponiment (AUC) ta' brexpiprazole fin-nisa kien stmat li hu 25 % oghla milli fl-irġiel (ara sezzjoni 4.8).

Razza

Għalkemm ma sar l-ebda studju farmakokinetiku speċifiku, l-evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda evidenza ta' differenzi klinikament sinifikanti marbuta mar-razza fil-farmakokinetiċi ta' brexpiprazole.

Ġenotip CYP2D6

L-evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li metabolizzaturi batuti ta' CYP2D6 għandhom esponiment 47 % oghla għal brexpiprazole meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi (ara sezzjoni 4.2).

Tipjip

Abbażi ta' studji *in vitro* li jużaw enzimi tal-fwied uman, brexpiprazole mhux substrat ta' CYP1A2. Għalhekk, it-tipjip m'għandux ikollu effett fuq il-farmakokinetiċi ta' brexpiprazole.

Indeboliment tal-kliwi

F'individwi ($n = 10$) b'indeboliment sever tal-kliwi ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$), AUC ta' brexpiprazole orali (doża waħda ta' 3 mg) kienet mqabbla ma' individwi b'saħħithom paragonabbli ma' 68 %, waqt li $s\text{-}C_{\text{max}}$ ma nbidilx. Għal pazjenti b'indeboliment moderat għal sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina $\text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/minuta}$), id-doża massima rakkomandata għandha titnaqqas għal 3 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

F'individwi ($n = 22$) bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied (Child-Pugh Klassijiet A, B, u Ċ), l-AUC ta' brexpiprazole orali (doża wahda ta' 2 mg), mqabbla ma' individwi b'saħħithom paragonabbli, żdiedet b'24 % f'indeboliment tal-fwied hafif, żdiedet b'60 % f'indeboliment tal-fwied moderat, u ma nbidletx f'indeboliment tal-fwied sever. Għal pazjenti b'indeboliment moderat għal sever tal-fwied (Child-Pugh Klassijiet B, u Ċ), id-doża massima rakkomandata hi mnaqqsa għal 3 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju PK ta' doži multipli (0.5, 1, 2, 3 jew 4 mg/jum) f'24 pazjent pedjatriku ta' bejn it-13 u s-17-il sena. L-analiżi PK tal-popolazzjoni indikat li esponiment sistemiku (C_{max} u AUC) ta' brexpiprazole f'pazjenti pedjatriki (13 sa 17-il sena) kien komparabbli ma' dak f'pazjenti adulti fil-medda tad-doża minn 0.5 sa 4 mg.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effetti osservati fi studji ta' tossiċità ta' doża ripetuta fil-firien u x-xadini kienu prinċipalment relatati għall-attività farmakoloġika eżagerata ta' brexpiprazole. L-ebda margini ta' sigurtà fuq l-AUC_{0-24 h} fid-Doża Massima Rakkomandata għall-Bniedem (MRHD - Maximum Recommended Human Dose) ta' 4 mg/jum ma tista' tiġi derivata kemm fuq firien u xadini nisa u rġiel.

Tossiċità kardjovaskulari

Wara l-ġhoti orali, brexpiprazole naqqas il-pressjoni tad-demmi u tawwal l-intervall QT fi studju farmakoloġiku ta' sigurtà f'kelb raġel konxju, fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta f'xadini rġiel u nisa u fi studju ta' tossiċità ġovanili fi klieb rġiel u nisa. L-effett ta' brexpiprazole fuq il-pressjoni tad-demmi hu attribwit għall-imblokk mistenni ta' $\alpha 1$ -adrenoceptors fil-važi tad-demmi periferali.

Ġenotossiċità, karċinoġeniċità

Brexpiprazole ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku kemm fi studji *in vitro* u *in vivo* meta ntuzaw esponimenti klinikament rilevanti. Brexpiprazole mogħti oralment ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri fi studju karċinoġeniku ta' sentejn kemm f'firien irġiel u nisa u fi ġrieden irġiel f'esponimenti li kienu sa 4.4 darbiet u 3.1 darbiet l-MRHD. Fi ġrieden nisa, inċidenza oġhla ta' adenokarċinoma fil-glandola mammarja u karċinoma adeno-skvamjuża, u adenoma pars distalis tal-glandola pitwitarja kienet osservata f'esponimenti klinikament rilevanti simili jew anke aktar baxxi: dawn it-tumuri endokrinali medjati bi prolaktin kienu osservati f'annimali gerriema ma' antipsikotiċi oħra u r-rilevanza klinika tagħhom mhix magħrufa.

Tossiċità riproduttiva

Wara għoti mill-ħalq, brexpiprazole ma affettwax il-fertilità ta' firien irġiel imma tawwal id-dijestru u naqqas il-fertilità f'firien nisa f'esponimenti klinikament simili jew anke aktar baxxi, minn daww miksuba b'MRHD. Żidiet sinifikanti oġhla ta' telf qabel l-impjantazzjoni kienu osservati 4.1 drabi l-esponiment kliniku b'MRHD. Fi studji ta' tossiċità tal-iżvilupp embrijo-fetali, brexpiprazole ma kienet teratoġeniku f'firien trattati oralment sa livelli ta' esponimenti (abbazi tad-dejta f'firien li ma kinux tqal) miksuba klinikament b'MHRD. Fil-fenek, malformazzjonijiet vertebrali ġew osservati fi 3 feti minn 2 btien f'doži orali ta' brexpiprazole maternament tossiċi li jikkorrispondu għal esponiment ta' madwar 16.5 drabi r-rispons kliniku b'MRHD.

Żvilupp ittardjat, żvilupp fiżiku u vijabilità indebolita tal-frieħ kienu osservati f'doži maternalment tossiċi ta' brexpiprazole mogħtija mill-ħalq fi studju tal-iżvilupp qabel u wara l-ħlas f'firien.

Wara l-ġhoti mill-ħalq f'firien tqal, it-trasferiment ta' brexpiprazole fil-fetu u l-ħalib ġie osservat f'konċentrazzjonijiet li ġeneralment kienu komparabbli għal livelli murija fid-demmi maternali.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Brexpiprazole huwa persistenti ħafna u bjoakkumulattiv ħafna imma mhux tossiku għall-ambjent: hemm possibbiltà ta' arrikament ta' brexpiprazole f'katini tal-ikel terrestri li jista' jkun ta' tħassib (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Lamtu tal-qamħirrun
Microcrystalline cellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate
Ilma purifikat

Kisi tal-pillola

Hypromellose (E 464)
Talc (E 553b)
Titanium dioxide (E 171)

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, aħmar, iswed)

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, aħmar)

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar)

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, iswed)

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (aħmar, iswed)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

RXULTI 0.25 mg u 0.5 mg pilloli miksija b'rita

28 pilloli miksija b'rita f'folji tal-Aluminju/PVC.

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

10, 28 jew 56 pilloli miksija b'rita f'folji tal-Aluminju/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg u 4 mg pilloli miksija b'rita

28 jew 56 pilloli miksija b'rita f'folji tal-Aluminju/PVC.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett ikunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/001 (28 pillola miksija b'rita)

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/002 (28 pillola miksija b'rita)

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/003 (10 pilloli miksija b'rita)

EU/1/18/1294/004 (28 pillola miksija b'rita)

EU/1/18/1294/008 (56 pillola miksija b'rita)

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/005 (28 pillola miksija b'rita)

EU/1/18/1294/009 (56 pillola miksija b'rita)

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/006 (28 pillola miksija b'rita)

EU/1/18/1294/010 (56 pillola miksija b'rita)

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/18/1294/007 (28 pillola miksija b'rita)

EU/1/18/1294/011 (56 pillola miksija b'rita)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Lulju 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 26 Mejju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK 2500 Valby
Id-Danimarka

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.25 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/18/1294/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 0.25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/18/1294/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg brexpiprazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita
brexpiprazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

brexpiprazole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum RXULTI u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu RXULTI
3. Kif għandek tiehu RXULTI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen RXULTI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum RXULTI u għal xiex jintuza

RXULTI fih is-sustanza attiva brexpiprazole, li jappartjeni għal grupp ta' medicini jissejhu antipsikotiċi.

Huwa jintuza biex jittratta l-iskizofrenija f'pazjenti adulti u adolexxenti minn 13-il sena 'l fuq - marda b'sintomi bħal li tisma', tara jew tħoss ħwejjeg - li ma jkunux hemm, suspetti, diskors inkoerenti u mġiba u kundizzjoni emozzjonali baxxa. Persuni b'kundizzjoni bħal din iħossuhom dipressi, ħatja, anzjużi jew b'tensjoni.

RXULTI jista' jgħin iżomm is-sintomi taħt kontroll u jipprevjeni l-irkadar hekk kif tkompli bit-trattament.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu RXULTI

Tiħux RXULTI

- jekk inti allergiku għal brexpiprazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'sezzjoni 6)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti

- tesperjenza kombinazzjoni ta' deni, għorieq, teħid ta' nifs aktar mġaġġel, ebusija muskolari u ħedla jew nġhas (jistgħu jkun sinjali ta' sindrome malinn newrolettiku).
- qed ikollok xi ħsibijiet jew sentimenti li twegġa' lilek innifsek jew biex twettaq suwiċidju. Ħsibijiet u mġiba suwiċidali huma aktar probabbli fil-bidu tat-trattament.
- jew il-familja tiegħek/il-persuna li qed tiehu ħsiebek jinnutaw li inti qed tiżviluppa xenqat jew

impulsi qawwi li għib ruhek b'mod li mhux soltu għalik u ma tkunx tista' tirreżisti l-impuls, ix-xewqa jew it-tentazzjoni biex twettaq ċerti attivitajiet li jistgħu jkun ta' hsara għalik innifsek jew għall-oħrajn. Dawn jissejju disturbi fil-kontroll ta' impulsi u jistgħu jinkludu mġiba bħal logħob tal-azzard li jsir vizzju, li tiekol jew tonfoq b'mod eċċessiv, li jkollok aptit sesswali qawwi b'mod mhux normali jew preokkupazzjoni b'żieda fi ħsibijiet jew sensazzjonijiet sesswali. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta jew iwaqqaf id-doża tiegħek.

- għandek diffikultà biex tibra'.
- għandek jew kellek għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm fid-demmm tiegħek u jkollok id-deni jew xi sinjal ieħor ta' infezzjoni. Dan pereżempju jista' jkun il-każ jekk mediċini oħra baxxew l-għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm tiegħek fil-passat. It-tabib tiegħek ser ikejjel regolarment l-għadd ta' ċelloli bojod fid-demmm tiegħek biex inaqqas kemm jista' r-riskju ta' mard li jissejjaħ lewkopenija, newtopenija u agranuloċitosi. Huwa importanti li jkollok id-demmm tiegħek iċċekkja regolarment, peress li dan jista' jkun fatali. It-tabib tiegħek ser iwaqqaf it-trattament minnufih jekk l-għadd ta' ċelloli bojod fid-demmm tiegħek ikun baxx wisq.

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu RXULTI, jew waqt trattament jekk għandek

- jew kellek problemi fil-qalb, jew storja ta' attacki pupletici, speċjalment jekk taf li għandek fatturi oħra ta' riskju għal puplesija.
- dimenzja (telf ta' memorja u ta' ħiliet mentali oħrajn) speċjalment jekk inti anzjan.
- qalb thabbat b'mod irregolari jew jekk xi hadd ieħor fil-familja għandu storja ta' tahbit irregolari tal-qalb (li jinkludi dak li jissejjaħ it-titwil tal-QT osservat b'monitoraġġ tal-ECG). Jekk jogħġbok informa t-tabib tiegħek jekk qed tieħu wieħed mill-mediċini l-oħra li jtaqlu l-intervall QT.
- żbilanċ elettrolitiku (problemi bl-ammont ta' mluha fid-demmm tiegħek).
- jew pressjoni baxxa jew għolja tad-demmm.
- storja ta' emboli tad-demmm, jew jekk xi hadd ieħor fil-familja kellu storja ta' emboli tad-demmm, peress li l-mediċini għat-trattament ta' skizofrenija huma assoċjati mal-formazzjoni ta' emboli tad-demmm.
- jew kellek stordament meta tqum bilwieqfa minħabba waqgħa fil-pressjoni tad-demmm tiegħek, li tista' tikkawża hażin.
- jew kellek problemi bil-movimenti tiegħek li jissejju sintomi estrapiramidali (EPS - extrapyramidal symptoms) fil-passat. Dawn jistgħu jinkludu movimenti bl-iskossi, spażmi, irrikwiteza u movimenti bil-mod.
- jekk qatt esperjenzjat jew qed tibda tesperjenza l-irrikwitezza u mhux kapaċi toqgħod ma tiċċaqlaqx. Dawn is-sintomi jistgħu jsejju kmieni waqt it-trattament. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk jiġrilek hekk.
- dijabete jew fatturi ta' riskju għal dijabete (eż., obeżità, jew jekk xi hadd ieħor fil-familja għandu d-dijabete). It-tabib tiegħek ser ikollu bżonn jivverifika z-zokkor fid-demmm tiegħek regolarment peress li jista' jkun li jogħla b'din il-mediċina. Sinjali ta' livell għoli ta' zokkor huma għatx eċċessiv, li tghaddi ammonti kbar ta' awrina, żieda fl-aptit u thossok dghajjef.
- storja ta' aċċessjonijiet (jaġhtik tal-qamar) jew epilessija.
- jekk qatt għidt l-ikel, aċidu tal-istonku jew saliva man-nifs, fil-pulmun tiegħek li jwassal għal marda li tissejjaħ pnemonja t'aspirazzjoni.
- livelli oġhla tal-ormon prolaktin jew għandek tumur fil-glandola pitwitarja tiegħek.

Żieda fil-piż

Din il-mediċina tista' tikkawża żieda fil-piż sinifikanti, li tista' taffettwalek saħħtek. Għaldaqstant it-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-piż tiegħek u x-xaħmijiet fid-demmm regolarment.

Temperatura tal-ġisem

Waqt li qed tieħu RXULTI għandek tevita li tishon iżżejjed jew tigi deidrat. Teżerċitax iżżejjed u ixrob hafna ilma.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tittieħed mit-tfal taħt it-13-il sena. Is-sigurtà u l-effettività f'dawn il-pazienti ma għewx evalwati.

Mediċini oħra u RXULTI

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

RXULTI jista' jżid l-effett ta' mediċini użati biex ibaxxu l-pressjoni tad-demmi. Kun żgur li tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċina li żżomm il-pressjoni tad-demmi tiegħek taħt kontroll.

Li tieħu RXULTI ma' xi mediċini oħra jista' jfisser li t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jibdel id-doża ta' RXULTI jew tal-mediċini l-oħra. Huwa speċjalment importanti li ssemmi l-mediċini li ġejjin lit-tabib tiegħek:

- mediċini li jikkoreġu r-ritmu tal qalb (bħal quinidine),
- antidipressanti jew rimedju magħmul mill-ħxejjex użati biex jittrataw depressjoni u ansjetà (bħal fluoxetine, paroxetine, St John's Wort),
- mediċini ta' kontra l-moffa (bħal itraconazole),
- ketoconazole (użat għal trattament tas-sindrome ta' Cushing meta l-ġisem jipproduċi żżejjed cortisol),
- ċerti mediċini biex jittrataw infezzjoni ta' HIV (bħal ritonavir),
- antikonvulsanti użati biex jittrataw l-epilessija (bħal carbamazepine, phenobarbital),
- antibijotiċi użati għal trattament ta' infezzjonijiet batterjali (bħal clarithromycin),
- ċerti antibijotiċi użati biex jittrataw it-tuberkulozi (bħal rifampicin),
- mediċini bħal moxifloxacin (antibijotiku) magħrufa li jtaqlu l-intervall ta' QT tiegħek (kejl importanti tal-funzjoni ta' qalbek f'elettrokardjogramma [ECG]),
- mediċini li jbiddu l-koncentrazzjonijiet tal-imluħa f'ġismek (li jikkawżaw żbilanċ elettrolitiku), pereżempju pilloli tal-awrina bħal furosemide, bendroflumethiazide,
- mediċini li jgħollu enzima li tissejjaħ creatine phosphokinase (CPK), pereżempju mediċini magħrufin bħala statins bħal simvastatin biex jitnaqqas il-livell ta' kolesterol fid-demmi,
- mediċini li għandhom effett fuq is-sistema nervuża ċentrali bħal kodeina (li jtaffi s-sogħla) jew morfina (użata biex tittratta uġiġħ sever).

RXULTI ma' ikel u alkohol

RXULTI jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru. L-alkohol għandu jiġi evitat peress li jista' jinfluwenza kif taħdem il-mediċina.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

Mhux rakkomandat li tieħu RXULTI waqt it-tqala tiegħek. Jekk inti ta' eta li jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tieħu RXULTI. Trabi ta' ommijiet li jieħdu din il-mediċina waqt l-aħħar tliet xhur ta' tqala jistgħu juru s-sintomi li ġejjin: roġħda, ebusija muskolari u/jew dgħufija muskolari, ħedla, irrikwitezza, problemi bit-teħid tan-nifs u diffikultà biex jieklu. Jekk it-tarbija tiegħek għandha dawn is-sintomi, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar kif inhu l-aħjar mod kif tisqi t-tarbija jekk qed tieħu RXULTI. It-tabib tiegħek ser jikkonsidra l-benefiċċju tat-terapija għalik u l-benefiċċju tat-treddiġħ għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemm possibiltà li l-mediċina tista' taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u tuża l-magni. Jekk jogħġbok iċekkja li m'intix tħossok stordut jew imħeddel qabel tibda ssuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni sakemm tkun taf jekk din il-mediċina ma taffettwakx b'mod ħażin.

RXULTI fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li tbat minn intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu RXULTI

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-medicina tiegħek ser tingħata lilek f'dożi jizdiedu kif ġej:

Għall-adulti:

- għall-ewwel 4 ijiem hu pillola waħda ta' 1 mg pillola miksija b'rita kuljum,
- minn jum 5 sa jum 7 hu żewġ pilloli ta' 1 mg pillola miksija b'rita kuljum,
- minn jum 8 'l quddiem hu pillola waħda miksija b'rita tal-qawwa ordnata mit-tabib tiegħek kuljum.

Pazjenti pedjatriċi:

- għall-ewwel 4 ijiem hu pillola waħda ta' 0.5 mg miksija b'rita kuljum,
- minn jum 5 sa jum 7 hu pillola waħda ta' 1 mg miksija b'rita kuljum,
- minn jum 8 'l quddiem hu pillola waħda miksija b'rita tal-qawwa ordnata mit-tabib tiegħek kuljum.

Madanakollu, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa jew oġġla sa massimu ta' 4 mg darba kuljum.

Ma jimpurtax jekk tihux il-medicina tiegħek mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk kont qed tiehu xi medicina oħra għat-trattament għall-iskizofrenija qabel ma bdejt tiehu RXULTI, it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk għandux iwaqqaf il-medicina l-oħra gradwalment jew minnufih u kif għandu jaġġusta d-doża ta' RXULTI. It-tabib tiegħek għandu jinforma ukoll dwar kif għandek taġixxi jekk taqleb minn RXULTI għal medicini oħra.

Pazjenti bi problemi fil-kliwi

Jekk għandek problemi fil-kliwi, it-tabib tiegħek ser jaġġusta d-doża tiegħek għal din il-medicina.

Pazjenti bi problemi fil-fwied

Jekk għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek ser jaġġusta d-doża tiegħek għal din il-medicina.

Jekk tiehu aktar RXULTI milli suppost

Jekk tkun haadt aktar RXULTI mid-doża preskritta tiegħek, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-isptar tiegħek minnufih. Ftakar li għandek tiehu l-pakkett tal-medicini miegħek biex ikun ċar dak li tkun haadt.

Jekk tinsa tiehu RXULTI

Jekk tinsa' tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun qorob il-ħin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt u kompli b'has-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk taqbez żewġ dożi jew iżjed, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu RXULTI

Jekk tieqaf tiehu din il-medicina, tista' titlef l-effetti tal-medicina. Anke jekk tħossok aħjar, tbiddilx jew tieqaf tiehu id-doża ta' kuljum ta' RXULTI tiegħek sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx tagħmel dan għaliex is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqit it-trattament tista' tesperjenza dawn l-effetti sekondarji serji li jkunu jehtiegu attenzjoni medika. Kellem lit-tabib tieghek **minnufih** jekk inti għandek:

- ħsibijiet jew sentimenti dwar li twegġa' lilek nnifisek jew biex twettaq suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju (*effett sekondarju mhux komuni* - jista' jaffettwa sa persuna 1 f'100).
- kombinazzjoni ta' deni, għorieq, riġidità fil-muskoli u hedla jew nġhas. Dawn jistgħu jkunu sinjali tal-hekk imsejjaħ sindrome mallinn newrolettiku (mhux magħruf kemm hemm persuni affettwati).
- irregolaritajiet fir-ritmu tal-qalb li jistgħu jkunu dovuti għal impulsi newroloġiċi abnormali fil-qalb, qari mhux normali waqt eżami tal-qalb (ECG), titwil tal-QT - mhux magħruf kemm hemm persuni affettwati.
- sintomi relatati mal-emboli tad-demmi fil-vini b'mod speċjali fir-riglejn (sintomi jinkludu nefha, uġiġħ u ħmura fir-riglejn), li jistgħu jivvjaġġaw fil-vini tad-demmi għall-pulmun u jikkawżaw uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tieħu nifs (*effetti sekondarji mhux komuni* - jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100).

Effetti sekondarji oħra

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10):

- waqt testijiet tad-demmi it-tabib tieghek jista' jsib ammonti oġhla ta' prolaktin fid-demmi tieghek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- raxx,
- žieda fil-piż,
- akatisja (sensazzjoni skomda ta' irrikwitezza interna u ħtieġa qawwija li tiċċaqlaq b'mod kostanti),
- sturdament,
- roġhda,
- tħossok bi nġhas,
- dijarea,
- dardir,
- uġiġħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq,
- uġiġħ fid-dahar,
- uġiġħ fid-dirġajn jew fir-riglejn jew fit-tnejn,
- waqt it-testijiet tad-demmi it-tabib tieghek jista' jsib ammonti oġhla ta' creatine kinsase (li jissejjaħ ukoll creatine phosphokinase) fid-demmi tieghek (enzima importanti għall-funzjoni muskolari).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100):

- reazzjoni allergika (eż., nefha fil-ħalq, l-ilsien, il-wieċ u l-grizmejn, ħakk, urtikarja),
- parkinsoniżmu - kundizzjoni medika b'ħafna sintomi diversi li jinkludu movimenti mnaqqsa jew bil-mod, dewmien tal-ħsieb, skossi meta tilwi d-dirġajn jew riglejn (cogwheel rigidity - riġidità tar-rukkell), passi mkaxkra, tregħid, ftit jew xejn espressjoni fil-wieċ, ebusija muskolari, tleġħib,
- sturdament meta tqum bilwieqfa minhabba waqġha fil-persjoni tad-demmi tieghek, li tista' tikkawża ħass ħażin,
- sogħla,
- karje jew kavitajiet tas-snien,
- gass,
- uġiġħ muskolari,
- persjoni għolja tad-demmi,
- waqt testijiet tad-demmi it-tabib tieghek jista' jsib ammonti oġhla ta' trigliceridi fid-demmi tieghek,
- waqt testijiet tad-demmi it-tabib tieghek jista' jsib ammonti oġhla ta' enzimi tal-fwied.

Effetti sekondarji oħra (mhux magħruf kemm persuni huma affettwati)

- attakk epilettiku,
- dgħufija muskolari, sensittività jew uġiġh u partikolarment, jekk fl-istess hin, ma tħossokx tajjeb, ikollok temperatura għolja jew għandek awrina skura. Jistgħu jkunu kkawżati minhabba kollass muskolari abnormali li jista' jkun ta' theddida għal ħajja u jwassal għal problemi fil-kliwi (kundizzjoni msejja rabdomijolizi),
- sintomi ta' meta titwaqqaf il-medicina fi trabi li għadhom kif twieldu jekk l-omm kienet qed tiegħu din il-medicina waqt it-tqala,
- ma tkunx kapaċi tirreżisti l-impuls, ix-xewqa jew it-tentazzjoni li twettaq azzjoni li tista' tkun ta' ħsara għalik jew għall-oħrajn, li tista' tinkludi:
 - impuls qawwi li tilgħab logħob tal-azzard/tagħmel imħatri b'mod eċċessiv minkejja konsegwenzi serji personali jew għall-familja,
 - interess sesswali mibdul jew miżjud u mġiba ta' tħassib sinifikanti għalik jew għall-oħrajn, pereżempju, zieda fl-aptit sesswali,
 - xiri bla kontroll u eċċessiv,
 - tehid ta' ikel bla rażan (tiekol ammonti kbar ta' ikel fi ftit hin) jew tiekol b'mod kompulsiv (tiekol aktar ikel minn normal u aktar milli jkun hemm bżonn biex tissodisfa l-għu tiegħek).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza kwalunkwe minn dawn l-imġibiet; hu/hi se jiddiskuti miegħek modi ta' kif timmaniġġja jew tnaqqas is-sintomi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen RXULTI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna ta' barra wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihom il-pilloli miksija b'rita ta' RXULTI

- Is-sustanza attiva hi brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 0.25 mg brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg brexpiprazole.
Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg brexpiprazole.

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "RXULTI fih lactose"), lamtu tal-qamħirrun, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose,

magnesium stearate, ilma purifikat.

Kisi tal-pillola:

Hypromellose (E 464), talc (E 553b), titanium dioxide (E 171).

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, aħmar, iswed)

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, aħmar)

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar)

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (isfar, iswed)

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

Iron oxide (E 172) (aħmar, iswed)

Kif jidhru l-pilloli miksija b'rita ta' RXULTI u l-kontenut tal-pakkett

RXULTI 0.25 mg pilloli miksija b'rita

Kannella ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 0.25 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Oranġjo ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 0.5 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 1 mg pilloli miksija b'rita

Isfar ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 1 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 2 mg pilloli miksija b'rita

Hadra ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 2 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 3 mg pilloli miksija b'rita

Vjola ċara, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 3 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI 4 mg pilloli miksija b'rita

Bajda, tonda, b'dijametru ta' 6 mm, konvessa baxxa u bit-tarf imċanfar, b'BRX u 4 imnaqqxin fuq naħa waħda.

RXULTI pilloli miksija b'rita jiġu f'folji tal-Aluminju/PVC li fihom 10, 28 jew 56 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Id-Danimarka

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.