

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

RXULTI 0,25 mg tabletter, filmdrasjerte  
RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte  
RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte  
RXULTI 3 mg tabletter, filmdrasjerte  
RXULTI 4 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### RXULTI 0,25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,25 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 45,8 mg laktose (som monohydrat).

### RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 45,5 mg laktose (som monohydrat).

### RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 45 mg laktose (som monohydrat).

### RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 44,1 mg laktose (som monohydrat).

### RXULTI 3 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 43,1 mg laktose (som monohydrat).

### RXULTI 4 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg brekspiprazol.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 42,2 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Filmbrasjert tablett

#### RXULTI 0,25 mg tabletter, filmbrasjerte

Lys brun, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 0.25 på den ene siden.

#### RXULTI 0,5 mg tabletter, filmbrasjerte

Lys oransje, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 0.5 på den ene siden.

#### RXULTI 1 mg tabletter, filmbrasjerte

Lys gul, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 1 på den ene siden.

#### RXULTI 2 mg tabletter, filmbrasjerte

Lys grønn, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 2 på den ene siden.

#### RXULTI 3 mg tabletter, filmbrasjerte

Lys lilla, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 3 på den ene siden.

#### RXULTI 4 mg tabletter, filmbrasjerte

Hvit, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 4 på den ene siden.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjon(er)

RXULTI er indisert for behandling av schizofreni hos voksne.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

Den anbefalte startdosen for brekspiprazol er 1 mg én gang daglig på dag 1 til 4.

Det anbefalte måldoseintervallet er 2 mg til 4 mg én gang daglig.

Basert på pasientens kliniske respons og tolerabilitet kan brekspiprazol-dosen titreres til 2 mg én gang daglig på dag 5 til dag 7, og deretter til 4 mg på dag 8.

Maksimal anbefalt daglig dose er 4 mg.

##### *Bytte fra andre antipsykotika til brekspiprazol*

Når man bytter fra andre antipsykotika til brekspiprazol, bør gradvis krysstitrering vurderes med gradvis seponering av forrige behandling samtidig som behandling med brekspiprazol påbegynnes.

##### *Bytte til andre antipsykotika fra brekspiprazol*

Når man bytter til andre antipsykotika fra brekspiprazol, er det ikke nødvendig med krysstitrering.

Start med å ta det nye antipsykotiske legemidlet i laveste dose mens brekspiprazol seponeres. Det bør tas i betraktning at plasmakonsentrasjonen av brekspiprazol avtar gradvis, og vil elimineres fullstendig innen 1 til 2 uker.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av brekspiprazol ved behandling av schizofreni hos pasienter i alderen 65 år og eldre er ikke fastslått (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er ikke mulig å gi råd om minste effektive / sikker dose for denne populasjonen.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Maksimal anbefalt dose hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er redusert til 3 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Maksimal anbefalt dose hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår  $\geq 7$ ) er redusert til 3 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

### *Sakte metaboliserere av CYP2D6*

Doseringsendring til halvparten av de anbefalte dosene er nødvendig for pasienter kjent for å være sakte metaboliserere av CYP2D6. Ytterligere doseringsendring til en fjerdedel av den anbefalte dosen kreves for disse pasientene dersom de samtidig tar sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5 og 5.2).

### *Dosejusteringer grunnet interaksjoner*

Dosejusteringer skal gjøres hos pasienter som samtidig tar sterke CYP3A4-hemmere/induktorer eller sterke CYP2D6-hemmere. Hvis CYP3A4-hemmeren/induktorene eller CYP2D6-hemmeren seponeres, må kanskje dosen med brekspiprazol justeres til dosen som ble brukt før oppstart av samtidig behandling (se pkt. 4.5). Ved bivirkninger til tross for dosejusteringer av RXULTI, bør behovet for samtidig bruk av RXULTI og CYP2D6- eller CYP3A4-hemmere vurderes på nytt.

**Tabell 1: Dosejusteringer av RXULTI hos pasienter som er sakte metaboliserere av CYP2D6 ved samtidig bruk av CYP-hemmere**

<b>Faktorer</b>	<b>Justert dose</b>
<b>Sakte metaboliserere av CYP2D6</b>	
Sakte metaboliserere av CYP2D6	Administrer halvparten av den anbefalte dosen
Sakte metaboliserere av CYP2D6 og tar potente/moderate CYP3A4-hemmere	Administrer en fjerdedel av den anbefalte dosen
<b>Pasienter som tar CYP2D6-hemmere og/eller CYP3A4-hemmere</b>	
Potente CYP2D6-hemmere	Administrer halvparten av den anbefalte dosen
Potente CYP3A4-hemmere	Administrer halvparten av den anbefalte dosen
Potente/moderate CYP2D6-hemmere med potente/moderate CYP3A4-hemmere	Administrer en fjerdedel av den anbefalte dosen

### *Pasienter som tar sterke CYP3A4-induktorer*

Hvis brekspiprazol brukes sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin) hos en pasient som er stabil på brekspiprazol, er det nødvendig å titrere den daglige dosen med brekspiprazol trinnvis opp til det dobbelte av den anbefalte dosen i løpet av 1 til 2 uker. Hvis det deretter, i henhold til den kliniske responsen, er nødvendig med videre dosejustering, kan dosen økes opptil maksimalt 3 ganger den anbefalte daglige dosen. Den daglige dosen må ikke overstige 12 mg når brekspiprazol brukes samtidig med potente CYP3A4-induktorer. Dosering av brekspiprazol to ganger daglig er å foretrekke, fordi en enkelt daglig dosering vil medføre store svingninger i plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.5). CYP3A4-induktorer utøver sin virkning på en tidsavhengig måte, og det kan ta minst to uker å oppnå maksimal effekt etter introduksjon. Omvendt kan det ved seponering ta to uker før CYP3A4-induksjon avtar.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av brekspiprazol hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

#### Selv mordstanker og –atferd

Tilfeller av selvmordsatferd er forbundet med psykotiske lidelser og stemningslidelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter initiering eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med brekspiprazol (se pkt. 4.8). Høyrisikopasienter bør overvåkes nøye under antipsykotisk behandling.

#### Hjerte- og karsykdommer

Brekspiprazol har ikke blitt undersøkt hos pasienter med myokardinfarkt / iskemisk hjertesykdom eller klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom siden slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier.

Brekspiprazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte- og karsykdom (tidligere myokardinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som vil predisponere pasienter for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensive legemidler) eller hypertensjon (inkludert akselerert eller malign).

#### QT-forlengelse

QT-forlengelse kan utvikles hos pasienter som behandles med antipsykotika. I kliniske studier er bare noen få, ikke- alvorlige tilfeller av QT-forlengelse rapportert med brekspiprazol. Forsiktighet bør utvises når brekspiprazol forskrives til pasienter med kjent hjerte- og karsykdom, familiehistorie med QT-forlengelse, elektrolyttubalanse eller ved samtidig bruk av andre legemidler som antas å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### Venøs tromboembolisme

Det er rapportert om tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) i forbindelse med bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med brekspiprazol, og forebyggende tiltak bør iverksettes.

#### Ortostatisk hypotensjon og synkope

Bivirkninger relatert til ortostatisk hypotensjon kan inkludere svimmelhet, ørhet og takykardi. Generelt er risikoen størst i begynnelsen av behandlingen med antipsykotika og under doseøkning. Pasienter med økt risiko for disse bivirkningene (f.eks. eldre) eller med økt risiko for å utvikle komplikasjoner grunnet hypotensjon inkluderer pasienter med dehydrering, hypovolemi, behandling med antihypertensive legemidler, tidligere hjerte- og karsykdom (f.eks. hjertesvikt, myokardinfarkt, iskemi eller ledningsforstyrrelser), tidligere cerebrovaskulær sykdom samt pasienter som tar antipsykotika for første gang. Hos slike pasienter bør en lavere startdose og langsommere titrering vurderes, og ortostatisk vitale tegn skal overvåkes (se pkt. 4.2).

#### Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

Et potensielt fatalt symptomkompleks som kalles malignt nevroleptikasyndrom (MNS) er rapportert i forbindelse med antipsykotisk behandling, inkludert brekspiprazol (se pkt. 4.8). Kliniske manifestasjoner av MNS er hyperpyreksi, muskelstivhet, endret mental status og tegn på autonom

ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjerterytmeforstyrrelser). Ytterligere symptomer kan inkludere økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rhabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller får uforklarlig høy feber uten ytterligere kliniske manifestasjoner av MNS, må brekspiprazol seponeres umiddelbart.

#### Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Ekstrapyramidale symptomer (inkludert akutt dystoni) er kjente klasseeffekter av antipsykotika. Brekspiprazol må brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent historie av EPS.

#### Tardive dyskinesier

Et syndrom med potensielt irreversible, ufrivillige, dyskinetiske bevegelser kan utvikles hos pasienter som behandles med antipsykotika. Selv om forekomsten av syndromet synes å være høyest blant eldre, spesielt eldre kvinner, er det umulig å stole på prevalensestimater for å forutsi hvilke pasienter som sannsynligvis vil utvikle syndromet ved oppstart av antipsykotisk behandling. Hvis tegn og symptomer på tardive dyskinesier forekommer hos en pasient på brekspiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes. Disse symptomene kan forverres midlertidig eller kan til og med oppstå etter seponering av behandlingen.

#### Cerebrovaskulære bivirkninger

I placebo-kontrollerte studier med noen antipsykotika hos eldre pasienter med demens var det en høyere forekomst av cerebrovaskulære bivirkninger (cerebrovaskulære hendelser og transitoriske iskemiske anfall), inkludert dødsfall, sammenlignet med placebo-behandlede personer.

#### Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Brekspiprazol er ikke studert hos eldre pasienter med demens og anbefales ikke til behandling av eldre pasienter med demens på grunn av økt risiko for generell dødelighet.

#### Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller død, er rapportert hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika. Risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner inkluderer fedme og familiehistorie av diabetes. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert brekspiprazol, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet). Fastende plasmaglukose bør vurderes før eller kort tid etter oppstart av antipsykotisk behandling. Ved langtidsbehandling bør plasmaglukosenivåene overvåkes jevnlig for å oppdage forverret glukosekontroll.

#### Vektøkning og dyslipidemi

Antipsykotika inkludert brekspiprazol har vært assosiert med metabolske endringer, inkludert vektøkning og dyslipidemi. En økt hyppighet av vektøkning er observert ved økt varighet av behandling med brekspiprazol (se pkt. 4.8). Ved oppstart av behandlingen bør lipidprofilen vurderes. Klinisk overvåking av vekt- og lipidprofil anbefales ved baseline og under behandlingen.

#### Krampeanfall

Som med andre antipsykotika, skal brekspiprazol brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller andre tilstander som potensielt senker terskelen for krampeanfall. Krampeanfall har vært rapportert ved bruk av brekspiprazol (se pkt. 4.8).

#### Kroppstemperaturregulering

Forstyrrelse av kroppens evne til å redusere kroppens kjernetemperatur har blitt tilskrevet antipsykotika. Det anbefales å utvise forsiktighet når man foreskriver brekspiprazol til pasienter som vil oppleve tilstander som kan bidra til en økning i kroppstemperaturen, f.eks. hard trening, eksponering for ekstrem varme, samtidig bruk av legemidler med antikolinerg effekt eller være utsatt for dehydrering.

#### Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har vært assosiert med bruk av antipsykotika. Brekspiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

### Impulskontrollforstyrrelser

Impulskontrollforstyrrelser inkludert spillegalskap har vært rapportert hos pasienter som fikk behandling med brekspiprazol. Pasienter kan oppleve økt trang særlig til spilling, og manglende evne til å kontrollere slik trang mens man tar brekspiprazol. Andre typer rapportert trang inkluderer tvangsmessig seksuell atferd, tvangsmessig kjøpelyst, overspising og annen impulsiv og tvangsmessig atferd. Pasienter med en forhistorie med impulskontrollforstyrrelser kan ha økt risiko og skal overvåkes nøye. Ettersom pasienter kanskje ikke anerkjenner denne typen atferd som unormal, er det viktig at forskriveren spør pasienter eller deres omsorgspersoner spesifikt om utvikling av nye eller økte impulskontrollforstyrrelser, eller annen tvangsatferd under behandling med brekspiprazol. Det skal bemerkes at impulskontrollsymptomer kan være assosiert med den underliggende lidelsen. I noen tilfeller har det imidlertid vært rapportert at slik atferd har opphørt når dosen ble redusert eller legemidlet seponert. Tvangsatferd kan føre til skade på pasienten og andre hvis den ikke anerkjennes. Vurder å redusere dosen eller seponere legemidlet hvis en pasient utvikler slik atferd under bruk av brekspiprazol (se pkt. 4.8).

### Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose

Leukopeni, nøytropeni og agranulocytose (inkludert fatale tilfeller) er rapportert under behandling med antipsykotika. Mulige risikofaktorer for leukopeni/nøytropeni inkluderer tidligere konstatert lavt antall hvite blodlegemer (WBC) og tidligere legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni. Pasienter med eksisterende lavt antall WBC eller tidligere legemiddelindusert leukopeni/nøytropeni bør få tatt full blodtelling (CBC) ofte i løpet av de første månedene av behandlingen, og brekspiprazol bør seponeres ved første tegn på nedgang i WBC, i fravær av andre årsaksfaktorer. Pasienter med nøytropeni bør overvåkes nøye for feber eller andre symptomer eller tegn på infeksjon og behandles omgående hvis slike symptomer eller tegn oppstår. Pasienter med alvorlig nøytropeni (absolutt antall nøytrofile  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ) bør seponere brekspiprazol og få oppfølging med hensyn på WBC til normalverdier gjenopprettes.

### Prolaktin

Brekspiprazol kan heve prolaktin-nivåene. Det økte nivået som kan sees i forbindelse med brekspiprazol-behandling er vanligvis mildt og kan falle under administrering, men i noen sjeldne tilfeller kan effekten vedvare under administrering (se pkt. 4.8).

### Laktose

RXULTI filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total mangel på laktase eller malabsorpsjon av glukose-galaktose, bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Brekspiprazol metaboliseres i hovedsak av CYP3A4 og CYP2D6.

### Mulighet for at andre legemidler påvirker brekspiprazol

#### *CYP3A4-hemmere*

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg 2 ganger daglig i 7 dager), en potent hemmer av CYP3A4, med en 2 mg enkel oral dose av brekspiprazol økte AUC for brekspiprazol med 97 % og endret ikke  $C_{\text{max}}$ . Basert på resultater fra interaksjonsstudier anbefales dosejustering av brekspiprazol til halv dose når det administreres samtidig med potente CYP3A4-hemmere (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir og klaritromycin).

#### *CYP3A4-induktorer*

Samtidig administrering av rifampicin (600 mg 2 ganger daglig i 12 dager), en potent CYP3A4-induktor, med en enkel 4 mg oral dose av brekspiprazol, resulterte i en reduksjon på henholdsvis ca. 31 % og 73 % i  $C_{\text{max}}$  og AUC for brekspiprazol. Hvis brekspiprazol brukes sammen med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, johannesurt), øker den nødvendige totale daglige dosen brekspiprazol med omtrent en faktor på tre ganger den anbefalte daglige dosen.

En enkelt daglig dosering av brekspiprazol ved samtidig administrering av CYP3A4-induktorer fører til svingninger med stor variasjon fra topp til bunn i plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.2).

#### *CYP2D6-hemmere*

Samtidig administrering av en 2 mg enkel oral dose av brekspiprazol med kinidin (324 mg/dag i 7 dager), en potent hemmer av CYP2D6, økte AUC for brekspiprazol med 94 % og endret ikke  $C_{max}$ . Basert på resultater fra interaksjonsstudier anbefales dosejustering av brekspiprazol til halv dose når den administreres samtidig med potente CYP2D6-hemmere (kinidin, paroksetin og fluoksetin).

Basert på estimater fra populasjonsfarmakokinetisk analyse forventes det at hurtige metaboliserere av CYP2D6 som får både CYP3A4- og CYP2D6-hemmere eller sakte metaboliserere av CYP2D6 som får potente CYP3A4-hemmere, har omtrent en 4 ganger til 5 ganger økning i brekspiprazol-konsentrasjoner, og dosejustering til en fjerdedel av dosen anbefales for disse (se pkt. 4.2).

#### Mulighet for at brekspiprazol påvirker andre legemidler

Basert på resultater fra *in vitro*-studier, er det ikke sannsynlig at brekspiprazol forårsaker klinisk viktige farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymet. Brekspiprazol påvirker ikke absorpsjon av legemidler som er substrater for brystkrefresistensproteintransportør (BCRP) og P-glykoproteintransportør (P-gp).

Forsiktighet bør utvises hvis brekspiprazol administreres samtidig med legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse (f.eks. moksifloksacin) eller elektrolyttubalanse (f.eks. diuretikum som furosemid, bendroflumetiazid).

Hvis brekspiprazol administreres samtidig med legemidler som er kjent for å øke kreatinfosfokinase (CPK), f.eks. statiner som simvastatin, bør den mulige additive effekten med CPK-økning induisert av brekspiprazol vurderes.

#### *Farmakodynamiske interaksjoner*

Ingen informasjon om farmakodynamiske interaksjoner av brekspiprazol er tilgjengelig for øyeblikket. Forsiktighet bør utvises når det foreskrives andre legemidler samtidig. På grunn av primære effekter av brekspiprazol på sentralnervesystemet (CNS), bør forsiktighet utvises når brekspiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre CNS-legemidler med overlappende bivirkninger, f.eks. opiater som kodein eller morfin (se pkt. 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det finnes ikke eller er begrenset mengde data på bruk av brekspiprazol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Brekspiprazol anbefales ikke under graviditet og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Nyfødte som har blitt eksponert for antipsykotika, inkludert brekspiprazol, i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød og spiseforstyrrelse er rapportert. Derfor bør nyfødte overvåkes nøye.

### Amming

Det er ukjent om brekspiprazol/metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av brekspiprazolmetabolitter i melk hos rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med brekspiprazol skal avsluttes/avstås fra.



## Fertilitet

Effekten av brekspiprazol på human fertilitet er ikke evaluert. Dyrestudier har vist redusert fertilitet for hunddyr (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Brekspiprazol har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle nervesystemeffekter, som for eksempel sedasjon og svimmelhet som er vanlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste observerte bivirkningene var akatisi (5,6 %) og vektøkning (3,9 %).

#### Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkningene assosiert med brekspiprazol-behandling vises i tabellen under. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert i placebo-kontrollerte, fase 2 og 3 kliniske korttidsstudier med relevante terapeutiske doser (2 mg til 4 mg).

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse (SOC) og hyppighet; svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjente (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

<b>SOC</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>		Utslett	Angioødem Urtikaria Hevelse i ansikt	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		Vektøkning		
<b>Psykiatriske lidelser</b>			Selvmo rdsforsø k Selvmordstanke r	Spillavhengighet Impulsiv atferd Overspising Tvangsmessig kjøpelyst Tvangsmessig seksuell atferd
<b>Nevrologiske sykdommer</b>		Svimmelhet Akatisi Tremor Sedasjon	Parkinsonisme	Krampeanf fall Malignt nevroleptikasyn drom (MNS)
<b>Hjertesykdommer</b>				QT-forlengelse på elektrokardiogram

SOC	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<b>Karsykdommer</b>			Venøs tromboembolisme (inkludert lungeembolisme og dyp venetrombose) Ortostatisk hypotensjon	
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			Hoste	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		Diaré Kvalme Smerter i øvre del av magen	Karies Flatulens	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		Ryggsmerter Smerte i ekstremitetene	Myalgi	Rhabdomyolyse
<b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>				Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
<b>Undersøkelser</b>	Økt nivå av prolaktin i blod <sup>1</sup>	Økt nivå av kreatinfosfokinase i blod	Økt blodtrykk Økt nivå av triglyserider i blod Økt nivå av hepatiske enzymer	

<sup>1</sup> Kategoriseringen av forhøyet prolaktin-nivå i blod er basert på det potensielt klinisk relevante kriteriet (PCR) > 1 × øvre normalgrense (ULN).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

Akatisi var den hyppigst rapporterte EPS-relaterte bivirkningen i gruppen med brekspiprazol 2 mg/dag til 4 mg/dag (5,6 %) sammenlignet med 4,5 % i placebo-gruppen, etterfulgt av tremor (2,7 %) sammenlignet med 1,2 % i placebo-gruppen.

Forekomsten av andre EPS-relaterte bivirkninger rapportert i kontrollerte korttidsstudier er dyskinesi (0,4 %), ekstrapyramidal lidelse (1,8 %) og parkinsonisme (0,4 %).

#### *Akatisi*

Fra fast dose-studier synes det å være en dose-respons-sammenheng for akatisi hos pasienter behandlet med brekspiprazol, med en økende frekvens med høyere doser. Forekomsten av akatisi i gruppene med 1 mg brekspiprazol / dag, 2 mg brekspiprazol / dag og 4 mg brekspiprazol / dag var henholdsvis 3,0 %, 4,6 % og 6,5 %, sammenlignet med 5,2 % i placebo-gruppen.

Forekomsten av akatisi i kontrollerte korttidsstudier (5,4 %) var lignende forekomsten i åpne langtidsstudier (5,7 %).

### *Selvmondsatferd*

I kontrollerte korttidsstudier ble behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) relatert til selvmordsatferd rapportert for 8 personer (0,5 %, 2 alvorlige tilfeller, 1 som førte til seponering) i gruppen med brekspiprazol-behandling og 3 personer (0,4 %, ingen alvorlige) i placebo-gruppen. I åpne langtidsstudier ble TEAE relatert til selvmordsatferd rapportert hos 23 personer (1,6 %). Totalt i det kliniske utviklingsprogrammet for brekspiprazol for schizofreni døde én person på grunn av selvmord, men utprøveren vurderte det ikke som legemiddelrelatert. Spontanrapporterte tilfeller av selvmord og selvmordsforsøk er rapportert etter markedsføring.

### *QT-forlengelse*

I de kontrollerte korttidsstudiene med brekspiprazol ble 3 TEAE relatert til QT-forlengelse rapportert i gruppen 2 mg til 4 mg (0,3 %) sammenlignet med 3 TEAE (0,5 %) rapportert hos personer som fikk placebo. Forekomsten av TEAE i langtidsstudier var lik forekomsten i korttidsstudier.

Effektene av brekspiprazol ved terapeutiske (4 mg) og supraterapeutiske (12 mg) doser på QT-intervall ble evaluert hos personer med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse i en randomisert, dobbeltblind, placebo- og positiv-kontrollert (moxifloxacin), parallellarmstudie. Undergruppeanalyser fra denne studien antydte at QTc-forlengelsen var større hos kvinner enn hos menn (se pkt. 5.1).

### *Vektøkning*

I kontrollerte korttidsstudier var prosentandelen av pasienter med klinisk signifikant vektøkning (økning på  $\geq 7$  % fra *baseline* i kroppsvekt) 9,1 % i gruppen med brekspiprazol 2 mg/dag til 4 mg/dag sammenlignet med 3,8 % i placebo-gruppen.

I den åpne langtidsstudien var prosentandelen av pasienter med klinisk signifikant vektøkning (økning på  $\geq 7$  % i kroppsvekt) ved ethvert besøk 20,7 %, og 0,4 % av pasientene fikk behandlingen seponert på grunn av vektøkning. Hos pasienter som hadde en vektøkning på  $\geq 7$  % fra *baseline* økte vekten over tid, med gjennomsnittlig vektøkning på inntil 10,2 kg ved uke 52. Den gjennomsnittlige endringen i kroppsvekt for hele brekspiprazol-gruppen i den åpne langtidsstudien var 2,1 kg ved uke 52.

### *Prolaktin*

Forekomsten av økt prolaktin i blod var 0,9 % i gruppen med 2 mg til 4 mg brekspiprazol sammenlignet med 0,5 % i placebo-gruppen i kontrollerte korttidsstudier. Høyere frekvenser av økt prolaktin (1,5 % *versus* 0,60 %) ble observert hos kvinner sammenlignet med menn i korttidsstudiene. I tillegg var frekvensene av prolaktin-økning  $> 1 \times$  ULN i gruppen med 2 mg til 4 mg brekspiprazol 13,7 % hos kvinner *versus* 6,4 % i placebo-gruppen og 11,1 % hos menn *versus* 10,3 % i placebo-gruppen.

### *Malignt nevroleptikasyndrom*

Et potensielt fatalt symptomkompleks som kalles malignt nevroleptikasyndrom (MNS) er rapportert i forbindelse med brekspiprazol (se pkt. 4.4).

### *Kvalme*

Forekomsten av kvalme i 2 mg til 4 mg brekspiprazol-gruppen var 2,3 % totalt i kontrollerte korttidsstudier, sammenlignet med 2,0 % i placebo-gruppen. For oppkast var forekomsten 1,0 % i gruppen behandlet med brekspiprazol sammenlignet med 1,2 % i placebo-gruppen.

Når det gjelder kjønnsforskjeller ble det observert en høyere frekvens av kvalme (4,8 % *versus* 2,8 %) og oppkast (4,6 % *versus* 1,4 %) hos kvinner sammenlignet med menn blant personer behandlet med brekspiprazol i korttidsstudier. Hos personer som fikk placebo, var frekvensen for kvalme 2,8 % for menn *versus* 3,2 % for kvinner, mens frekvensen for oppkast var 3,0 % for menn *versus* 2,6 % for kvinner (se pkt. 5.2).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via nasjonalt meldesystem som beskrevet i [vedlegg V](#).

## 4.9 Overdosering

Mageskylling og behandling med emetika kan være nyttig umiddelbart etter en overdose. Et elektrokardiogram bør utføres ved overdosering, og hvis forlengelse av QT-intervallet observeres, bør hjerterovervåking igangsettes.

Ellers bør behandling av overdose fokusere på støttebehandling, opprettholde fri luftvei, oksygenering og ventilasjon og behandling av symptomer. Tett medisinsk oppfølging og overvåking bør fortsette til pasienten kommer seg igjen.

Oralt aktivt kull og sorbitol (50 g / 240 ml), administrert 1 time etter inntak av 2 mg oral dose av brekspiprazol, reduserte  $C_{max}$  og AUC for brekspiprazol med henholdsvis ca. 5 % til 23 % og 31 % til 39 %. Det er imidlertid utilstrekkelig informasjon tilgjengelig om det terapeutiske potensialet for aktivt kull i behandling av en overdose med brekspiprazol.

Selv om det ikke foreligger noen informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av en overdose med brekspiprazol, er det ikke sannsynlig at hemodialyse er nyttig ved overdosebehandling siden brekspiprazol er sterkt bundet til plasmaproteiner.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode N05AX16

#### Virkningsmekanisme

Brekspiprazol er et atypisk antipsykotisk middel. Farmakologien til brekspiprazol antas å medieres ved en modulerende aktivitet i serotonin- og dopamin-systemene som kombinerer aktivitet som partiell agonist ved serotonerge  $5HT_{1A}$ - og dopaminerge  $D_2$ -reseptorer med antagonistaktivitet ved serotonerge  $5HT_{2A}$ -reseptorer med lignende høye affiniteter ved alle disse reseptorene (Ki: 0,1 nM til 0,5 nM). Brekspiprazol viser også antagonistaktivitet ved noradrenerge  $\alpha_{1B/2C}$ -reseptorer med affinitet i det samme sub-nanomolare Ki-området (Ki: 0,2 nM til 0,6 nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Betydningen av genetisk variasjon for den farmakodynamiske responsen på brekspiprazol er ikke undersøkt.

#### *Effekter på QT*

Effektene av brekspiprazol på QT-intervallet ble evaluert hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse. I den generelle analysen forlenget ikke brekspiprazol  $QT_c$ -intervallet i klinisk relevant grad etter terapeutiske og supraterapeutiske doser (4 mg/dag, n = 62 eller 12 mg/dag, n = 53), og ingen sammenheng ble observert mellom brekspiprazol-konsentrasjoner og  $QT_c$ -forlengelse. Undergruppeanalyser fra den grundige  $QT_c$ -studien antydte at  $QT_c$ -forlengelsen var større hos kvinner enn hos menn. I gruppen med brekspiprazol 4 mg/dag var den maksimale placebo-justerte gjennomsnittlige endringen fra *baseline* i  $QT_{c1}$ -intervallet 5,2 ms (90 % KI: 1,5, 8,9) hos menn (n = 48) og 15,0 ms (90 % KI: 7,7, 22,3) hos kvinner (n = 14) 6 timer etter administrering. I gruppen med brekspiprazol 12 mg/dag var den maksimale placebo-justerte gjennomsnittlige endringen fra *baseline* i  $QT_{c1}$ -intervallet 2,9 ms (90 % KI: -1,2, 6,9) hos menn (n = 40) 12 timer etter administrering og 10,4 ms (90 % KI: 2,7, 18,2) hos kvinner (n = 13) 24 timer etter administrering. Siden det er færre kvinner enn menn i studien er det ikke mulig å trekke endelige konklusjoner.

## Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til brekspiprazol ved behandling av voksne med schizofreni ble studert i 2 multinasjonale og 1 regional (Japan) 6-ukers randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte, fastdose kliniske studier (studier 1 til 3), 1 multinasjonal, 6-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert, aktiv referanse (kvetiapin), fleksibel dose, klinisk studie (studie 4) og 1 multinasjonal, placebo-kontrollert, 52-ukers vedlikeholdsstudie (studie 5). Studiene inkluderte 2 690 pasienter i alderen 18 år til 65 år.

I studie 1, 2 og 3 ble brekspiprazol titrert som beskrevet i pkt. 4.2 med 1 mg i 4 dager, etterfulgt av 2 mg på dag 5 til 7. På dag 8 ble dosen økt til 4 mg for noen av behandlingsarmene.

### *Korttidsstudier*

I de tre fastdose korttidsstudiene (studier 1, 2 og 3) ble individer randomisert til å motta 2 mg brekspiprazol én gang daglig, 4 mg brekspiprazol én gang daglig eller placebo. Studie 4 vurderte effekten, sikkerheten og tolerabiliteten av brekspiprazol i et fleksibelt doseområde på 2 mg/dag til 4 mg/dag og 400 mg til 800 mg kvetiapin depotlegemiddel (XR) for analysefølsomhet. I korttidsstudiene ble det primære effektendepunktet definert som den gjennomsnittlige endringen fra *baseline* til uke 6 i totalskår av PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), en vurderingsskala med flere elementer som består av fem faktorer for å evaluere positive symptomer, negative symptomer, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/spenning og angst/depresjon.

Det sekundære hovedendepunktet i studiene 1, 2 og 4 var Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) for schizofreni, en klinikers 7-punkts vurdering av alvorlighetsgraden av sykdommen. CGI-S ble også vurdert i studiene 3 og 5 som sekundært endepunkt.

Effektene av brekspiprazol ble også evaluert på tvers av en rekke forhåndsdefinerte sekundære endepunkter: de spesifikke aspektene av symptomer på schizofreni (poengsum for PANSS positive subskala, poengsum for PANSS negative subskala, poengsum for PANSS Excited Component [PEC], PANSS Marder-faktorer positive, negative, uorganiserte tanker, ukontrollert fiendtlighet/spenning og angst/depresjon), og responsanalyser (definert som 30 % forbedring i PANSS total skår sammenlignet med *baseline* eller en CGI-I-skår på 1 [veldig mye bedre] eller 2 [mye bedre]).

Effekt ble demonstrert i studie 1 for både brekspiprazol 2 mg/dag og 4 mg/dag og gjentatt i studie 2 kun for brekspiprazol 4 mg/dag og i studie 3 kun for brekspiprazol 2 mg/dag.

I studie 4 med fleksibel dose hadde individer i brekspiprazol-behandlingsgruppen numerisk større forbedringer i PANSS-poengsum ved uke 6 enn individene i placebo-gruppen, selv om differansen ved uke 6 ikke var statistisk signifikant for den primære effektanalysen ( $p = 0,0560$ , se tabell 2). I den samme studien ble det aktive stoffet, kvetiapin XR, lagt til kun for analysefølsomhet, adskilt fra placebo.

**Tabell 2: Primære effektresultater for 6-ukers studier av schizofreni**

Studie	Behandlingsgruppe	n	Primært effektmål: PANSS			
			Gjennomsnittlig basislinjepoengsum (SD)	LS gjennomsnittlig endring fra basislinje (SE)	LS gjennomsnittlig differanse <sup>a, b</sup> (95 % KI)	p-verdi
1	Brekspiprazol (2 mg/dag)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Brekspiprazol (4 mg/dag)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--

Studie	Behandlingsgruppe	n	Primært effektmål: PANSS			
			Gjennomsnittlig basislinjepoengsum (SD)	LS gjennomsnittlig endring fra basislinje (SE)	LS gjennomsnittlig differanse <sup>a, b</sup> (95 % KI)	p-verdi
2	Breksipirazol (2 mg/dag)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Breksipirazol (4 mg/dag)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Breksipirazol (2 mg/dag)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Breksipirazol (4 mg/dag)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Breksipirazol (2 mg/dag til 4 mg/dag)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2, 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD Standardavvik

SE Standardfeil

LS Mean Minste kvadraters gjennomsnitt

KI Konfidensintervall

\* Behandlingen er statistisk signifikant bedre enn placebo

a Differansen (breksipirazol minus placebo) i gjennomsnittlig endring fra *baseline* med minste kvadraters metode, ved uke 6

b LS Mean, 95 % KI, og p-verdier for individuelle studier ble utledet fra en MMRM-analyse (Blandet effekt med gjentatt måling – Mixed effect Model Repeat measurement) som følger: faste effekter av sted, behandling, besøk og behandling-etter-besøk-interaksjon, med *baseline* og *baseline*-etter-besøk-interaksjon som kovariater. Ustrukturert varians-kovariansmatriks ble brukt.

Den primære statistiske analysen ble utført ved bruk av en MMRM-modell med MAR-imputasjon (Mangler tilfeldig – Missing at Random). Resultatene av en følsomhetsanalyse ved bruk av placebobasert multipel imputasjon (PMI) var i overensstemmelse med den primære analysen.

Resultatene fra den sekundære (hoved)utfallsparameteren og ytterligere endepunkter støttet det primære endepunktet.

I studie 1 ble statistisk signifikant større forbedring på CGI-S det sekundære hovedeffektmålet også vist for gruppene med 2 mg/dag og 4 mg/dag sammenlignet med placebo-gruppene ved uke 6. På grunn av testhierarkiet kan den større forbedringen vist for både 2 mg/dag og 4 mg/dag på CGIS kun betraktes som støttende for studiene 2, 3 og 4 (se tabell 3).

**Tabell 3: Sekundære effektresultater for 6 ukers studier av schizofreni**

Studie	Behandlingsgruppe	n	Sekundært hovedeffektmål: CGIS			
			Gjennomsnittlig <i>baseline</i> -skår (SD)	LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> (SE)	LS gjennomsnittlig differanse <sup>a</sup> (95 % KI)	p-verdi
1	Breksipirazol (2 mg/dag)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Breksipirazol (4 mg/dag)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012

Studie	Behandlingsgruppe	n	Sekundært hovedeffekt mål: CGIS			p-verdi
			Gjennomsnittlig <i>baseline</i> -skår (SD)	LS gjennomsnittlig endring fra <i>baseline</i> (SE)	LS gjennomsnittlig g differanse <sup>a</sup> (95 % KI)	
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Breksiprazol (2 mg/dag)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Breksiprazol (4 mg/dag)*	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	Breksiprazol (2 mg/dag)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Breksiprazol (4 mg/dag)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Breksiprazol* (2 mg/dag til 4 mg/dag) <sup>b</sup>	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD Standardavvik

SE Standardfeil

LS Mean Minste kvadraters gjennomsnitt

KI Konfidensintervall

\* Behandlingen er statistisk signifikant bedre enn placebo

a Differansen (breksiprazol minus placebo) i gjennomsnittlig endring fra *baseline* med minste kvadraters metode, ved uke 6

b Gjennomsnittlig dose 3,5 mg/dag

#### Studie for vedvarende effekt

I studie 5, en langtidsstudie utformet for å vurdere vedvarende effekt av breksiprazol ved å vurdere tidsforsinkelsen til tilbakefall av schizofreni, ble pasienter med schizofreni som responderte på behandling med breksiprazol 1 mg/dag til 4 mg/dag stabilisert over 12 uker til 36 uker, og deretter randomisert på en dobbeltblind måte for enten å fortsette behandling med stabiliseringsdosen av breksiprazol (n = 96) eller å motta placebo (n = 104) i 52 uker eller til tilbakefall oppstod.

I den primære analysen av tid til tilbakefall viste pasienter på breksiprazol en signifikant lengre tid til tilbakefall sammenlignet med pasienter på placebo ( $p < 0,0001$ ). Ved uke 52 reduserte breksiprazol (13,5 %) risikoen for tilbakefall med 71 % sammenlignet med placebo (38,5 %). Under stabiliseringen forbedret breksiprazol kliniske symptomer (som vurdert av PANSS, CGIS og CGII [Analyse av kovarians – NACOVA Fremskrivning av siste observasjon – LOCF]) og funksjon (som vurdert av Global Assessment of Functioning (GAF) [ANCOVA LOCF]). Disse forbedringene ble opprettholdt i løpet av den 52 ukers dobbeltblinde vedlikeholdsfasen hos pasienter på breksiprazol, mens pasienter randomisert til placebo viste en forverring i PANSS-, CGIS samt CGII- og GAF-poeng [ANCOVA LOCF]). Breksiprazol opprettholdt symptomkontroll og funksjon sammenlignet med placebo.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å levere resultater av effekt- og sikkerhetsstudier med breksiprazol hos den pediatrike populasjonen fra 13 år til mindre enn 18 år (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Breksiprazol absorberes etter administrering av tablettene med maksimale plasmakonsentrasjoner innen 4,0 timer etter administrering av enkeltdoser. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av tablettformuleringen er 95,1 %. Steady state-konsentrasjoner av breksiprazol oppnås innen 10 dager til 12 dager med dosering. Administrering av en tablett med 4 mg breksiprazol med et standard fettrikt måltid påvirker ikke  $C_{max}$  eller AUC til breksiprazol signifikant. Etter enkle og flere administreringer daglig øker breksiprazol-eksponering ( $C_{max}$  og AUC) proporsjonalt med den administrerte dosen. Basert på *in vivo*-studier er breksiprazol verken et substrat eller en inhibitor av efflukstransportører, slik som Multi Drug Resistance (MDR) 1 (P-gp) og BCRP.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet av breksiprazol etter intravenøs administrering er høyt (1,56 L/kg  $\pm$  0,418 L/kg), som indikerer ekstravaskulær distribusjon. Breksiprazol er sterkt proteinbundet i plasma (mer enn 99 %) til serumalbumin og  $\alpha$ 1surt-glykoprotein, og proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Basert på resultater av *in vitro*-studier påvirkes ikke breksiprazols proteinbinding av warfarin, diazepam og digitoksin.

### Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-metabolismestudier ved bruk av rekombinant human cytokrom P450, ble det vist at metabolismen av breksiprazol hovedsakelig er mediert av CYP3A4 og CYP2D6, og resulterer i dannelsen av oksidative metabolitter. Basert på *in vitro*-data viste breksiprazol lite eller ingen hemming av andre CYP450-isozymer. *In vivo* medieres metabolismen av breksiprazol hovedsakelig av CYP3A4 og CYP2D6, som resulterer i dannelsen av oksidative metabolitter med kun én metabolitt, DM3411, til stede i plasma med mer enn 10 % av plasmaeksponering.

Ved steady state representerer DM-3411 23,1 % til 47,7 % av breksiprazol-eksponering (AUC) i plasma. Det skal bemerkes at prekliniske *in vivo*-studier har vist at ved klinisk relevante plasmaeksponeringer av breksiprazol var hjerneeksponeringer av DM-3411 under deteksjonsgrensen. Dermed anses DM-3411 for ikke å bidra til den terapeutiske effekten av breksiprazol.

### Eliminasjon

Etter en enkel oral dose med [<sup>14</sup>C]-merket breksiprazol ble ca. 24,6 % og 46 % av den administrerte radioaktiviteten funnet igjen i henholdsvis urin og feces. Mindre enn 1 % av uendret breksiprazol ble utskilt i urinen, og ca. 14 % av den orale dosen ble funnet uendret i feces. Tilsynelatende oral clearance av breksiprazol-tablett etter administrering én gang daglig er 19,8 ( $\pm$  11,4) ml/t/kg. Etter gjentatte administreringer av breksiprazol én gang daglig er den terminale eliminasjonshalveringstiden for breksiprazol og hovedmetabolitten, DM-3411, henholdsvis 91,4 timer og 85,7 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til breksiprazol er proporsjonal med dosen og varierer ikke med tiden etter en enkeltdose (0,2 mg til 8 mg) og flere doser (0,5 mg til 4 mg) ved administrering én gang daglig.

### Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

#### *Alder*

Etter administrering av enkeltdose av breksiprazol (2 mg) utviste eldre individer (eldre enn 65 år) lignende systemisk eksponering av breksiprazol ( $C_{max}$  og AUC) sammenlignet med voksne individer (18 år til 45 år, se pkt. 4.2 og 4.4).



### *Kjønn*

Populasjonsfarmakokinetisk analyse identifiserte kjønn som en statistisk signifikant kovariant. Eksponeringen (AUC) av brekspiprazol hos kvinner ble estimert til å være 25 % høyere enn hos menn (se pkt. 4.8).

### *Rase*

Selv om ingen spesifikk farmakokinetisk studie ble utført, viste populasjonsfarmakokinetisk analyse ingen tegn på klinisk signifikante raserelaterte forskjeller i farmakokinetikken til brekspiprazol.

### *CYP2D6-genotype*

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viser at sakte metaboliserere av CYP2D6 har 47 % høyere eksponering for brekspiprazol sammenlignet med hurtige metaboliserere (se pkt. 4.2).

### *Røyking*

Basert på studier som benytter humane leverenzymmer *in vitro* er ikke brekspiprazol et substrat for CYP1A2. Røyking bør derfor ikke påvirke farmakokinetikken til brekspiprazol.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos individer (n = 10) med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) økte AUC for oral brekspiprazol (3 mg enkeltdose) med 68 % sammenlignet med tilsvarende friske individer, mens  $C_{max}$  forble uendret. For pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $CL_{cr} < 60$  ml/minutt), reduseres maksimal anbefalt dose til 3 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos individer (n = 22) med varierende grad av nedsatt leverfunksjon (ChildPugh-klasse A, B og C), økte AUC for oral brekspiprazol (2 mg enkeltdose) sammenlignet med tilsvarende friske individer med 24 % ved mild nedsatt leverfunksjon, 60 % ved moderat nedsatt leverfunksjon og forble uendret ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. For pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (ChildPugh-klasse B og C), reduseres maksimal anbefalt dose til 3 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerheten og effekten av brekspiprazol hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Effekter observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og aper var hovedsakelig relatert til overdreven farmakologisk aktivitet av brekspiprazol. Ingen sikkerhetsmarginer basert på  $AUC_{0-24t}$  ved maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 4 mg/dag kan avledes verken hos hunddyr og hannedyr av rotter og aper.

### Kardiovaskulær toksisitet

Etter oral administrering reduserte brekspiprazol blodtrykket og forlenget QT-intervallet i en sikkerhetsfarmakologistudie med bevisst hannhund, i toksisitetsstudier med gjentatt dosering med hann- og hunnaper og i en juvenil toksisitetsstudie hos hannhunder og tisper. Effekten av brekspiprazol på blodtrykksreduksjon er tilskrevet den forventede blokkaden av  $\alpha_1$ -adrenoreseptorer i perifere blodkar.

### Gentoksitet, karsinogenitet

Brekspiprazol viste ikke noe gentoksisk potensiale i verken *in vitro*- eller *in vivo*-studier ved bruk av klinisk relevante eksponeringer. Oralt administrert brekspiprazol økte ikke forekomsten av tumorer i en 2-års karsinogenitetsstudie hos både hann- og hunnrotter og hannmus ved eksponering inntil 4,4 ganger og 3,1 ganger MRHD. Hos hannmus ble det observert økt forekomst av adenokarsinom og adeno- og plateepitelkarsinom i brystkjertel, og adenom i pars distalis av hypofysen ble observert ved lignende eller til og med lavere enn klinisk relevante eksponeringer. Disse prolaktin-medierte

endokrine tumorene ble også observert hos gnagere med andre antipsykotika, og deres kliniske relevans er ukjent.

### Reproduksjonstoksisitet

Etter oral administrering, påvirket ikke brekspiprazol fertilitet hos hannrotter, men forlenget diestrus og reduserte fertiliteten hos hunnrotter ved lignende eller til og med lavere eksponeringsnivåer enn de som ble oppnådd klinisk ved MRHD. En signifikant økning i preimplantasjonstap ble observert ved 4,1 ganger klinisk eksponering ved MRHD. I toksisitetsstudier av embryo-fosterutvikling var ikke brekspiprazol teratogen hos rotter behandlet oralt inntil eksponeringsnivåene (basert på data hos ikke-drektige rotter) klinisk oppnådd ved MRHD. Hos kaniner ble vertebrale misdannelser observert hos 3 fostre fra 2 kull ved maternale toksiske orale doser med brekspiprazol som tilsvarer en eksponering på omtrent 16,5 ganger MRHD.

Forsinket vekst, fysisk utvikling og nedsatt levedyktighet hos avkommene ble observert ved maternale toksiske doser med brekspiprazol i en pre-/postnatal toksisitetsstudie av utvikling av rotter med oral administrering.

Etter oral administrering til drektige rotter ble brekspiprazol-overføring til foster og melk påvist ved konsentrasjoner som generelt var sammenlignbare med nivåer i maternalt blod.

### Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Brekspiprazol er svært persistent og bioakkumulerende, men ikke giftig, for miljøet: Mulig anrikning av brekspiprazol i næringskjeder på land kan være en bekymring (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Maisstivelse  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Hydroksypropylcellulose, lavsubstituert  
Hydroksypropylcellulose  
Magnesiumstearat  
Vann, rensset

#### Tablettbelegg

Hypromellose (E 464)  
Talkum (E 553b)  
Titandioksid (E 171)

#### *RXULTI 0,25 mg filmdrasjerte tabletter*

Jernoksid (E 172) (gul, rød, svart)

#### *RXULTI 0,5 mg filmdrasjerte tabletter*

Jernoksid (E 172) (gul, rød)

#### *RXULTI 1 mg filmdrasjerte tabletter*

Jernoksid (E 172) (gul)

### RXULTI 2 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid (E 172) (gul, svart)

### RXULTI 3 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid (E 172) (rød, svart)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### RXULTI 0,25 mg og 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter i aluminium/PVC-blistere.

### RXULTI 1 mg filmdrasjerte tabletter

10, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter i aluminium/PVC-blistere.

### RXULTI 2 mg, 3 mg og 4 mg filmdrasjerte tabletter

28 eller 56 filmdrasjerte tabletter i aluminium/PVC-blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### RXULTI 0,25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/001 (28 filmdrasjerte tabletter)

### RXULTI 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/002 (28 filmdrasjerte tabletter)

#### RXULTI 1 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/003 (10 filmdrasjerte tabletter)

EU/1/18/1294/004 (28 filmdrasjerte tabletter)

EU/1/18/1294/008 (56 filmdrasjerte tabletter)

#### RXULTI 2 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/005 (28 filmdrasjerte tabletter)

EU/1/18/1294/009 (56 filmdrasjerte tabletter)

#### RXULTI 3 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/006 (28 filmdrasjerte tabletter)

EU/1/18/1294/010 (56 filmdrasjerte tabletter)

#### RXULTI 4 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/18/1294/007 (28 filmdrasjerte tabletter)

EU/1/18/1294/011 (56 filmdrasjerte tabletter)

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.07.2018

Dato for siste fornyelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,25 mg tablett, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,25 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1294/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 0,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,25 mg tablett, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1294/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 0,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 3 mg tablett, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 3 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 3 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 4 mg tablett, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg brekspiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tablett  
56 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

RXULTI 4 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

RXULTI 4 mg tabletter, filmdrasjerte  
brekspiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Otsuka

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**RXULTI 0,25 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**RXULTI 3 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**RXULTI 4 mg tabletter, filmdrasjerte**  
brekspiprazol

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva RXULTI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker RXULTI
3. Hvordan du bruker RXULTI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer RXULTI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva RXULTI er og hva det brukes mot**

RXULTI inneholder virkestoffet brekspiprazol som tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika.

Det brukes til å behandle schizofreni hos voksne pasienter - en sykdom med symptomer som å høre, se eller føle ting som ikke er der, mistenksomhet, usammenhengende tale og oppførsel og følelsesmessig avflatning. Personer med denne tilstanden kan også føle seg deprimert, skyldig, engstelig eller anspent.

RXULTI kan bidra til å holde symptomene under kontroll og til å forhindre tilbakefall etter hvert som behandlingen fortsetter.

### **2. Hva du må vite før du bruker RXULTI**

#### **Bruk ikke RXULTI**

- dersom du er allergisk overfor brekspiprazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Fortell legen din umiddelbart hvis du

- opplever en kombinasjon av feber, svette, raskere pust, muskelstivhet og døsigheit eller søvnighet (kan være tegn på malignt nevroleptikasyndrom).
- har tanker eller følelser om å skade deg selv eller å begå selvmord. Det er mer sannsynlig med selvmordstanker og -oppførsel i begynnelsen av behandlingen.
- du eller din familie/omsorgsperson oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som

er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impulskontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overspising eller overdreven kjøpelyst, uvanlig sterk seksualdrift eller økning av seksuelle tanker og følelser. Legen din må kanskje justere dosen din eller stoppe behandlingen.

- har problemer med å svelge.
- har eller har hatt lavt antall hvite blodceller i blodet og får feber eller andre tegn på infeksjon. Dette kan for eksempel være tilfellet hvis andre medisiner har senket antallet hvite blodceller i blodet ditt tidligere. Legen din vil regelmessig måle antall hvite blodceller for å minimere risikoen for sykdommer som leukopeni, nøytropeni og agranulocytose. Det er viktig at blodet kontrolleres regelmessig, da dette kan være fatalt. Legen din vil stoppe behandlingen umiddelbart hvis antallet hvite blodceller er for lavt.

Snakk med legen din eller apoteket før du tar RXULTI, eller under behandling, hvis du har

- eller har hatt hjerteproblemer eller slag, spesielt hvis du vet at du har andre risikofaktorer for slag.
- demens (tap av minne og andre mentale evner), spesielt hvis du er eldre.
- uregelmessig hjerterytme eller hvis noen andre i familien din tidligere har hatt uregelmessig hjerterytme (inkludert såkalt QT-forlengelse sett med EKG-overvåking). Informer legen din om du tar andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet.
- en elektrolyttubalanse (problemer med mengden salter i blodet).
- eller har hatt lavt eller høyt blodtrykk.
- hatt blodpropp tidligere, eller hvis noen andre i familien din har hatt blodpropp, da medisiner for schizofreni har vært assosiert med dannelse av blodpropp.
- eller har hatt svimmelhet når du reiser deg på grunn av et fall i blodtrykk, som kan føre til besvimelse.
- eller har hatt problemer med bevegelsene dine som kalles ekstrapyramidale symptomer (EPS) tidligere. Dette kan omfatte rykkete bevegelser, spasmer, rastløshet eller sakte bevegelser.
- noensinne opplevd eller begynt å oppleve rastløshet og manglende evne til å sitte stille. Disse symptomene kan oppstå tidlig under behandlingen. Fortell legen din dersom dette skjer.
- diabetes eller risikofaktorer for diabetes (f.eks. fedme, eller noen andre i familien din har diabetes). Legen må sjekke blodsukkeret regelmessig siden det kan økes av dette legemidlet. Tegn på høyt blodsukker er overdreven tørst, store mengder urin, økt appetitt og en følelse av svakhet.
- hatt anfall (krampeanfall) eller epilepsi.
- noensinne inhalert mat, magesyre eller spytt i lungene som har forårsaket en sykdom som kalles aspirasjonspneumoni.
- økte nivåer av hormonet prolaktin eller har en svulst i hypofysen.

#### *Vektøkning*

Dette legemidlet kan forårsake betydelig vektøkning, som kan påvirke helsen din. Legen vil derfor sjekke vekten din og fettstoffer i blodet regelmessig.

#### *Kroppstemperatur*

Når du tar RXULTI, bør du unngå å bli overopphetet eller dehydrert. Ikke tren for hardt, og drikk rikelig med vann.

#### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet må ikke tas av barn og ungdom under 18 år. Sikkerheten og effekten hos disse pasientene er ikke undersøkt.

#### **Andre legemidler og RXULTI**

Fortell det til legen din eller apoteket dersom du bruker, nylig har tatt eller kan komme til å ta andre legemidler.

RXULTI kan øke effekten av legemidler som brukes for å senke blodtrykket. Sørg for å fortelle det til legen din dersom du tar legemidler for å holde blodtrykket under kontroll.

Hvis du tar RXULTI sammen med andre legemidler, kan det bety at legen må endre dosen av RXULTI eller de andre legemidlene. Det er spesielt viktig å nevne følgende legemidler til legen din:

- legemidler for å korrigere hjerterytmen (f.eks. kinidin),
- legemidler mot depresjon eller plantebaserte produkter som brukes til å behandle depresjon og angst (f.eks. fluoksetin, paroksetin, johannesurt),
- soppmidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol),
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. ritonavir),
- krampestillende legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenobarbital),
- antibiotika for behandling av bakterielle infeksjoner (som f.eks. klaritromycin),
- visse antibiotika som brukes til å behandle tuberkulose (f.eks. rifampicin),
- legemidler som moksifloksacin (et antibiotikum), er kjent for å forlenge QT-intervallet (en viktig måling av hjertefunksjonen i et elektrokardiogram [EKG]),
- legemidler som endrer saltkonsentrasjonene i kroppen din (forårsaker en såkalt elektrolyttubalanse), for eksempel vanndrivende tabletter som furosemid, bendroflumetiazid,
- legemidler som øker mengden av et enzym som kalles kreatinfosfokinase (CPK), for eksempel legemidler kjent som statiner, som simvastatin, for å redusere kolesterolnivåene i blodet,
- legemidler som har en effekt på sentralnervesystemet, som kodein (hostestillende) eller morfin (brukes til å behandle alvorlige smerter).

### **Inntak av RXULTI sammen med mat og alkohol**

RXULTI kan tas med eller uten mat. Alkohol bør unngås, da det kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke anbefalt å ta RXULTI mens du er gravid. Hvis du er fertil, bør du bruke effektiv prevensjon under behandling med RXULTI. Spedbarn av mødre som tar dette legemidlet i løpet av de tre siste månedene av svangerskapet kan vise følgende symptomer: risting, muskelstivhet og/eller muskelsvakhhet, søvnighet, rastløshet, pusteproblemer og spiseproblemer. Hvis barnet ditt har noen av disse symptomene, bør du kontakte legen din.

Snakk med legen din om den beste måten å mate barnet ditt på hvis du tar RXULTI. Legen vil vurdere fordelene med behandlingen for deg og fordelene med amming for barnet ditt.

### **Bilkjøring og bruk av maskiner**

Det er en sjanse for at medisinen kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kontroller at du ikke føler deg svimmel eller trøtt før du begynner å kjøre bil eller håndtere maskiner. Ikke kjør bil eller bruk noe verktøy eller noen maskiner før du vet at dette legemidlet ikke påvirker deg på en negativ måte.

### **RXULTI inneholder laktose**

Dersom din lege har fortalt deg at du har intoleranse mot enkelte sukkerarter, kontakt legen din før du tar denne medisinen.

## **3. Hvordan du bruker RXULTI**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legemidlet vil vanligvis bli gitt til deg i økende doser som følger:

- ta 1 stk. 1 mg filmdrasjert tablett per dag de første 4 dagene,
- ta 2 stk. 1 mg filmdrasjerte tabletter per dag fra dag 5 til dag 7,

- ta 1 stk. filmdrasjert tablett av den styrken som legen din foreskriver hver dag fra dag 8.

Legen din kan imidlertid foreskrive en lavere eller høyere dose til maksimalt 4 mg én gang daglig.

Det spiller ingen rolle om du tar legemidlet med eller uten mat.

Hvis du har brukt en annen medisin for å behandle schizofreni før du starter RXULTI, vil legen din avgjøre om du skal seponere det andre legemidlet gradvis eller umiddelbart, og hvordan dosen av RXULTI skal justeres. Legen din vil også informere deg om hva du skal gjøre hvis du bytter fra RXULTI til andre legemidler.

#### *Pasienter med nyreproblemer*

Hvis du har nyreproblemer, kan legen din justere dosen av dette legemidlet.

#### *Pasienter med leverproblemer*

Hvis du har leverproblemer, kan legen din justere dosen av dette legemidlet.

### **Dersom du tar for mye av RXULTI**

Hvis du har tatt mer RXULTI enn din foreskrevne dose, kontakt legen din eller ditt lokale sykehus umiddelbart. Husk å ta med pakningen til legemidlet slik at det er klart hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta RXULTI**

Hvis du glemmer å ta en dose, må du ta den så fort du husker det. Hvis det snart er tid for neste dose, må du ikke ta dosen du glemte, men ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer to eller flere doser, skal du kontakte legen din.

### **Dersom du avbryter behandling med RXULTI**

Dersom du slutter å ta legemidlet, vil du miste effekten av det. Selv om du føler deg bedre, må du ikke endre eller stanse din daglige dose av RXULTI med mindre legen din har bedt deg om det, siden symptomene kan komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Under behandlingen kan du oppleve disse alvorlige bivirkningene som krever akutt medisinsk hjelp. Fortell legen din **umiddelbart** hvis du har:

- tanker eller følelser om å skade deg selv eller å begå selvmord eller et selvmordsforsøk (*uvanlig bivirkning* - kan påvirke inntil 1 av 100 personer).
- en kombinasjon av feber, svetting, muskelstivhet og ørhet eller søvnighet. Dette kan være tegn på såkalt malignt nevroleptikasyndrom (det er ikke kjent hvor mange mennesker som er berørt),
- uregelmessigheter i hjerterytme som kan skyldes unormale nervepulser i hjertet, unormale avlesninger under hjerteundersøkelse (EKG) QT-forlengelse - det er ikke kjent hvor mange mennesker som er berørt,
- symptomer relatert til blodpropper i venene, spesielt i beina (symptomer omfatter hevelser, smerte og rødhet i beinet), som kan forflytte seg via blodårene til lungene og gi brystmerter og pustevansker (*uvanlig bivirkning* - kan påvirke inntil 1 av 100 personer).

#### Andre bivirkninger

*Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):*

- ved blodprøver kan legen din finne høyere mengder prolaktin i blodet.

*Vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 10 personer):*

- utslett,
- vektøkning,
- akatisi (en ubehagelig følelse av indre rastløshet og et overveldende behov for å bevege seg hele tiden),
- svimmelhet,
- risting,
- føle seg søvnig,
- diaré,
- kvalme,
- smerte i den øvre delen av magen,
- ryggsmerte,
- smerte i armer eller bein eller begge deler,
- når blodprøver blir tatt kan legen din finne høyere mengder kreatinkinase (også kalt kreatinfosfokinase) i blodet ditt (enzym som er viktig for muskelfunksjonen).

*Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke inntil 1 av 100 personer):*

- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- parkinsonisme - medisinsk tilstand med mange forskjellige symptomer som inkluderer reduserte eller langsomme bevegelser, treg kognitiv reaksjon, rykninger ved bøyning av lemmer (tannhjulsrigiditet), subbete gange, korte steg, skjelving, uttrykksløst ansikt, muskelstivhet, sikling,
- svimmelhet når du reiser deg på grunn av fall i blodtrykket som kan føre til besvimelse,
- hoste,
- tannråte eller hull (karies),
- flatulens,
- muskelsmerte,
- høyere blodtrykk,
- i blodprøver kan legen din finne høyere mengder triglyserider i blodet,
- i blodprøver kan legen din finne økte mengder leverenzymmer.

*Andre bivirkninger (det er ikke kjent hvor mange mennesker som er berørt):*

- krampeanfall,
- muskelsvakhet, ømhet eller smerte, og spesielt hvis du samtidig føler deg dårlig, har høy temperatur eller har mørk urin. Dette kan skyldes unormal muskelnedbryting som kan være livstruende og føre til nyreproblemer (en tilstand som kalles rhabdomyolyse),
- abstinenssymptomer hos nyfødte barn hvis moren har tatt dette legemidlet under svangerskapet,
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
  - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
  - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
  - ukontrollerbar overdreven shopping,
  - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [nasjonalt meldesystem](#) som er opplistet i [vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## 5. Hvordan du oppbevarer RXULTI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen etter EXP og på ytterkartongen etter utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av RXULTI filmdrasjerte tablett

- Virkestoffet er brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,25 mg brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg brekspiprazol.  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg brekspiprazol.

- Andre innholdsstoffer er:

#### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «RXULTI inneholder laktose»), maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, lav-substituert hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat, rensset vann.

#### Tablettbelegg:

Hypromellose (E 464), talkum (E 553b), titandioksid (E 171).

#### *RXULTI 0,25 mg filmdrasjerte tablett*

Jernoksid (E 172) (gul, rød, svart)

#### *RXULTI 0,5 mg filmdrasjerte tablett*

Jernoksid (E 172) (gul, rød)

#### *RXULTI 1 mg filmdrasjerte tablett*

Jernoksid (E 172) (gul)

#### *RXULTI 2 mg filmdrasjerte tablett*

Jernoksid (E 172) (gul, svart)

#### *RXULTI 3 mg filmdrasjerte tablett*

Jernoksid (E 172) (rød, svart)

### Hvordan RXULTI filmdrasjerte tablett ser ut og innholdet i pakningen

#### RXULTI 0,25 mg tablett, filmdrasjerte

Lys brun, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 0.25 på den ene siden.

RXULTI 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte

Lys oransje, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 0.5 på den ene siden.

RXULTI 1 mg tabletter, filmdrasjerte

Lys gul, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 1 på den ene siden.

RXULTI 2 mg tabletter, filmdrasjerte

Lys grønn, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 2 på den ene siden.

RXULTI 3 mg tabletter, filmdrasjerte

Lys lilla, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 3 på den ene siden.

RXULTI 4 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, rund, 6 mm i diameter, svakt konveks og med skråkant, preget med BRX og 4 på den ene siden.

RXULTI filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakker av aluminium/PVC med 10, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

**H. Lundbeck A/S**

Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danmark

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 69 1700860

**Eesti**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

**Polska**

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

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Latvija**  
H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.