

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 0,25 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 45,8 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 45 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 45 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 44,1 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 43,1 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de brexpiprazol.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém aproximadamente 42,2 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Castanho claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 0.25 num dos lados.

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Laranja claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 0.5 num dos lados.

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

Amarelo claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 1 num dos lados.

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

Verde claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 2 num dos lados.

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

Roxo claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 3 num dos lados.

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película

Branco, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 4 num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

RXULTI é indicado para o tratamento de esquizofrenia em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

População adulta

A dose inicial recomendada de brexpiprazol é de 1 mg uma vez por dia, a partir do dia 1 até ao dia 4. Com base na resposta clínica e tolerabilidade do doente, a dose de brexpiprazol pode ser titulada para 2 mg uma vez por dia, a partir do dia 5 até ao dia 7 e depois para 4 mg no dia 8.

A dose diária máxima recomendada é de 4 mg.

O intervalo recomendado de dose-alvo encontra-se entre 2 mg e 4 mg uma vez por dia. A dose máxima diária recomendada é de 4 mg.

População pediátrica

A dose inicial recomendada de brexpiprazol é de 0,5 mg uma vez por dia, a partir do dia 1 até ao dia 4.

A dose de brexpiprazol deve ser titulada para 1 mg uma vez por dia, a partir do dia 5 até ao dia 7 e depois para 2 mg no dia 8. Os aumentos semanais da dose podem ser feitos em incrementos de 1 mg com base na resposta clínica e na tolerabilidade.

O intervalo recomendado de dose-alvo encontra-se entre 2 mg e 4 mg uma vez por dia. A dose máxima diária recomendada é de 4 mg.

Transição de outros antipsicóticos para brexpiprazol

Quando o doente estiver a fazer a transição de outro antipsicótico para brexpiprazol, deve considerar-se uma titulação cruzada gradual, com a descontinuação gradual do tratamento anterior ao mesmo tempo que se inicia o tratamento com brexpiprazol.

Transição de brexpiprazol para outros antipsicóticos

Quando o doente estiver a fazer a transição de brexpiprazol para outro antipsicótico, não é necessária uma titulação cruzada gradual. O novo antipsicótico deve ser iniciado na sua dose mais baixa ao mesmo tempo que o brexpiprazol é descontinuado. É necessário ter em atenção que a concentração plasmática de brexpiprazol irá baixar gradualmente e terá desaparecido dentro de 1 a 2 semanas.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de brexpiprazol no tratamento de esquizofrenia em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foram ainda estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.2). Não é possível aconselhar uma dose mínima eficaz/segura para esta população.

Compromisso renal

A dose máxima recomendada em doentes com compromisso renal moderado a grave é reduzida para 3 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A dose máxima recomendada em doentes com compromisso hepático moderado a grave (pontuação de Child-Pugh ≥ 7) é reduzida para 3 mg uma vez por dia (ver secção 5.2).

Metabolizadores lentos CYP2D6

Em doentes que se sabe serem metabolizadores lentos CYP2D6, é necessária a redução da dosagem recomendada para metade. São necessárias modificações de dosagem para um quarto da dosagem recomendada em doentes que se sabe serem metabolizadores lentos CYP2D6 e que estejam a tomar inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (ver secções 4.5 e 5.2).

Ajuste de dosagem devido a interações

Devem ser realizados ajustes de dosagem em doentes a tomar concomitantemente inibidores/indutores fortes do CYP3A4 ou inibidores fortes do CYP2D6. Se a toma do inibidor/indutor do CYP3A4 ou do CYP2D6 for suspensa, a dose de brexpiprazol pode ter que voltar à dose utilizada antes do início da terapêutica concomitante (ver secção 4.5). Em caso de reações adversas, apesar dos ajustes de dosagem de RXULTI, deve ser reavaliada a necessidade de utilização concomitante RXULTI e de inibidores do CYP2D6 ou do CYP3A4.

Tabela 1: Ajustes da dosagem de RXULTI em doentes que sejam metabolizadores lentos do CYP2D6 e utilização concomitante de inibidores/indutores de CYP

Fatores	Dose ajustada
Metabolizadores lentos CYP2D6	
Metabolizadores lentos CYP2D6 conhecidos	Administrar metade da dose recomendada
Metabolizadores lentos CYP2D6 conhecidos a tomar inibidores fortes/moderados do CYP3A4	Administrar um quarto da dose recomendada
Doentes a tomar inibidores do CYP2D6 e/ou inibidores do CYP3A4	
Inibidores fortes do CYP2D6	Administrar metade da dose recomendada
Inibidores fortes do CYP3A4	Administrar metade da dose recomendada

Inibidores fortes/moderados do CYP2D6 com inibidores fortes/moderados do CYP3A4	Administrar um quarto da dose recomendada
---	---

Doentes a tomar indutores fortes do CYP3A4

Se brexpiprazol for utilizado concomitantemente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), num doente estabilizado com brexpiprazol é necessário titular gradualmente a dose diária até ao dobro da dose recomendada ao longo de 1 a 2 semanas. Subsequentemente, consoante a resposta clínica, se forem necessários ajustes da dose, a dose pode ser aumentada até um máximo de três vezes a dose diária recomendada. A dose diária não pode exceder 12 mg quando brexpiprazol for utilizado concomitantemente com indutores fortes do CYP3A4. A administração repartida por duas tomas diárias é preferível, uma vez que a administração uma vez por dia resulta numa grande flutuação pico/vale (ver secção 4.5).

Os indutores do CYP3A4 exercem o seu efeito de forma dependente do tempo e podem demorar, pelo menos, 2 semanas até atingirem o efeito máximo após a introdução. Inversamente, ao descontinuar, a indução do CYP3A4 pode demorar, pelo menos, 2 semanas a diminuir.

População pediátrica

A segurança e eficácia de brexpiprazol em crianças e adolescentes com menos de 13 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com antipsicóticos podem ser necessários vários dias até algumas semanas para a melhoria da situação clínica do doente. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante todo este período.

Ideação e comportamento suicida

A ocorrência de comportamentos suicidas está inerente às doenças psicóticas e às afeções de humor e, nalguns casos, tem sido notificada pouco depois do início ou mudança da terapêutica antipsicótica, incluindo o tratamento com brexpiprazol (ver secção 4.8). A terapêutica antipsicótica deve ser acompanhada de uma estrita supervisão dos doentes de alto risco.

Afeções cardiovasculares

O brexpiprazol não foi avaliado em doentes com historial de enfarte do miocárdio/doença cardíaca isquémica ou outra doença cardiovascular clinicamente significativa, dado que tais doentes foram excluídos dos ensaios clínicos.

O brexpiprazol deve utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (historial de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou anomalias da condução), doença vascular cerebral, condições que predisponham os doentes à hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão (incluindo acelerada ou maligna).

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT pode surgir em doentes tratados com antipsicóticos. Nos ensaios clínicos apenas foram notificados alguns prolongamentos do intervalo QT, considerados não graves, com brexpiprazol. Assim, o brexpiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida, com historial familiar de prolongamento do intervalo QT, desequilíbrio

eletrolítico ou em caso de utilização concomitante com medicamentos que possam causar o prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.8 e 5.1).

Tromboembolismo venoso

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso (TEV) com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com brexpiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.

Hipotensão ortostática e síncope

As reações adversas relacionadas com a hipotensão ortostática podem incluir tonturas, atordoamento e taquicardia. Geralmente, estes riscos são maiores no início do tratamento com antipsicóticos e durante o aumento da dosagem. Os doentes com elevado risco para estas reações adversas (por exemplo, idosos) ou com risco elevado de desenvolver complicações devido à hipotensão incluem aqueles com desidratação, hipovolemia, tratamento com medicamentos anti-hipertensores, historial de doenças cardiovasculares (tais como, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, isquemia ou anomalias de condução), historial de doenças vasculares cerebrais, assim como doentes sem tratamento antipsicótico prévio. Nestes doentes, deve considerar-se uma dosagem inicial inferior e uma titulação mais lenta e os sinais vitais ortostáticos devem ser monitorizados (ver secção 4.2).

Síndrome neuroléptica maligna (SNM)

Um complexo de sintomas potencialmente fatal, denominado síndrome neuroléptica maligna (SNM), tem sido notificado em associação ao tratamento antipsicótico, incluindo brexpiprazol (ver secção 4.8). As manifestações clínicas da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e indícios de instabilidade autonómica (pulsão ou tensão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais poderão incluir níveis elevados de creatina fosfocinase, mioglobina (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM ou apresentar febre alta inexplicada sem outras manifestações clínicas de SNM, o brexpiprazol tem de ser imediatamente descontinuado.

Sintomas extrapiramidais (SEP)

Os sintomas extrapiramidais (incluindo a distonia aguda) são efeitos de classe conhecidos para antipsicóticos. O brexpiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com um historial de SEP conhecido.

Discinesia tardia

Nos doentes tratados com antipsicóticos pode desenvolver-se uma síndrome que consiste em movimentos discinésicos involuntários potencialmente irreversíveis. Apesar da prevalência desta síndrome parecer ser superior entre os idosos, especialmente entre mulheres idosas, não é possível recorrer a estas estimativas de prevalência para prever, no início do tratamento antipsicótico, quais os doentes que tenderão a desenvolver esta síndrome. Se surgirem sinais ou sintomas de discinesia tardia num doente tratado com brexpiprazol, deve considerar-se a redução da dose ou a descontinuação do medicamento. Estes sintomas podem piorar temporariamente ou até surgir após a descontinuação do tratamento.

Reações adversas vasculares cerebrais

Em estudos clínicos controlados por placebo com alguns antipsicóticos em doentes idosos com demência, observou-se uma maior incidência de reações adversas vasculares cerebrais (acidentes vasculares cerebrais e acidentes isquémicos transitórios), incluindo fatalidades, comparativamente com os doentes tratados com placebo.

Doentes idosos com psicose relacionada com demência

O brexpiprazol não foi estudado em doentes idosos com demência e não é recomendado no tratamento deste tipo de doentes devido ao risco acrescido de mortalidade global.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

A hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada a cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte,

tem sido notificada em doentes tratados com antipsicóticos atípicos. Os fatores de risco que predispõem os doentes a complicações graves incluem obesidade e historial familiar de diabetes. Os doentes tratados com quaisquer antipsicóticos, incluindo o brexpiprazol, devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza). Os níveis sanguíneos de glicose em jejum devem ser avaliados antes e pouco depois do início do tratamento antipsicótico. Durante o tratamento de longa duração, os níveis sanguíneos de glicose devem ser monitorizados regularmente relativamente à deterioração do controlo da glicose.

Aumento do peso e dislipidemia

Os antipsicóticos, incluindo o brexpiprazol, estão associados a alterações metabólicas, incluindo aumento de peso e dislipidemia. Observou-se uma maior frequência de aumento de peso com a extensão da duração do tratamento com brexpiprazol (ver secção 4.8). No início do tratamento, o perfil lipídico deve ser avaliado. Recomenda-se a monitorização clínica do peso e do perfil lipídico no início e durante o tratamento.

Convulsões

O brexpiprazol tem de ser utilizado com precaução em doentes com historial de convulsões ou outras condições com potencial para baixar o limiar das convulsões. Foram notificadas convulsões durante a utilização de brexpiprazol (ver secção 4.8).

Regulação da temperatura corporal

Os antipsicóticos têm vindo a ser apontados como capazes de perturbar a capacidade do organismo para reduzir a temperatura corporal interior. Recomenda-se cuidado apropriado ao prescrever brexpiprazol a doentes que possam vir a viver situações que possam contribuir para um aumento da temperatura corporal interior, por exemplo, fazer exercício extenuante, expor-se a calor extremo, receber medicamentos concomitantes com atividade anticolinérgica, ou estar sujeito a desidratação.

Disfagia

A dismotilidade e aspiração esofágicas têm sido associadas ao uso de antipsicóticos. O brexpiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de pneumonia por aspiração.

Perturbações de controlo de impulsos

Foram notificadas perturbações de controlo de impulsos, incluindo patologia do jogo, em doentes tratados com brexpiprazol. Os doentes podem sentir aumento dos impulsos, particularmente relativos ao jogo, e a incapacidade de controlar estes impulsos enquanto estiverem a tomar brexpiprazol. Outros impulsos notificados incluem: comportamentos sexuais compulsivos, compras compulsivas, compulsão alimentar e outros comportamentos impulsivos e compulsivos. Os doentes com um historial anterior de perturbações de controlo de impulsos podem estar sujeitos a um risco maior e têm de ser cuidadosamente monitorizados. Dado que os doentes podem não reconhecer estes comportamentos como anómalos, é importante que os prescritores perguntam especificamente, aos doentes ou aos seus cuidadores, acerca do desenvolvimento de novas perturbações de controlo de impulsos ou exacerbações de sintomas de perturbações existentes, ou outros comportamentos compulsivos enquanto decorrer o tratamento com brexpiprazol. É de salientar que os sintomas da perturbação de controlo de impulsos podem estar associados ao distúrbio subjacente. Porém, nalguns casos, foi reportado que os impulsos pararam quando a dose foi reduzida ou o medicamento foi descontinuado. Os comportamentos compulsivos podem prejudicar o doente e terceiros se não forem reconhecidos. Considere a redução da dose ou a interrupção do medicamento se o doente desenvolver tais impulsos enquanto estiver a tomar brexpiprazol (ver secção 4.8).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitose

Foram notificados leucopenia, neutropenia e agranulocitose (incluindo casos fatais) durante o tratamento com antipsicóticos. Os fatores de risco possíveis para leucopenia/neutropenia incluem a contagem leucocitária baixa preexistente e historial de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos. Os doentes com uma contagem leucocitária baixa preexistente ou historial de leucopenia/neutropenia induzida por medicamentos devem monitorizar frequentemente o seu hemograma completo durante os primeiros meses de terapêutica e o brexpiprazol deve ser descontinuado ao primeiro sinal de descida na contagem leucocitária, na ausência de outras causas.

Doentes com neutropenia devem ser monitorizados cuidadosamente para despiste de febre e outros sintomas ou sinais de infecção e tratados de imediato caso estes sintomas ou sinais se desenvolvam. Os doentes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm³) devem descontinuar o brexpiprazol e monitorizar a sua contagem leucocitária até à recuperação.

Prolactina

O brexpiprazol pode aumentar os níveis de prolactina. Aumentos associados ao tratamento com brexpiprazol são geralmente leves e podem diminuir durante a administração; no entanto, em casos raros, o efeito pode persistir durante a administração (ver secção 4.8).

Lactose

RXULTI comprimidos revestidos por película contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, intolerância total à lactase ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O brexpiprazol é metabolizado predominantemente pelo CYP3A4 e CYP2D6.

Potencial de outros medicamentos para afetar o brexpiprazol

Inibidores do CYP3A4

A coadministração de cetoconazol (200 mg, duas vezes por dia durante 7 dias), um forte inibidor do CYP3A4, com uma dose única oral de 2 mg de brexpiprazol aumentou a AUC de brexpiprazol em 97 % e não alterou a C_{max}. Com base em resultados de estudos de interação, recomenda-se o ajuste da dose de brexpiprazol para metade quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol, ritonavir e claritromicina).

Indutores do CYP3A4

A coadministração de rifampicina (600 mg, duas vezes por dia durante 12 dias), um forte indutor do CYP3A4, com uma dose oral de 4 mg de brexpiprazol resultou numa diminuição aproximada de 31 % e 73 % na AUC e na C_{max} do brexpiprazol, respetivamente. Se brexpiprazol for usado concomitantemente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hipericão), as necessidades em termos da dose total diária de brexpiprazol aumentam para aproximadamente o triplo da dose diária recomendada. A administração de brexpiprazol uma vez por dia em caso de coadministração com indutores do CYP3A4 resulta numa grande flutuação pico/vale (ver secção 4.2).

Inibidores do CYP2D6

A coadministração de uma dose única oral de 2 mg de brexpiprazol com quinidina (324 mg/dia durante 7 dias), um inibidor forte do CYP2D6, aumentou a AUC da brexpiprazol em 94 % e não alterou a C_{max}. Com base em resultados de estudos de interação, recomenda-se o ajuste da dose de brexpiprazol para metade quando administrado concomitantemente com inibidores fortes do CYP2D6 fortes (quinidina, paroxetina e fluoxetina).

Com base em estimativas a partir da análise farmacocinética da população, espera-se que os metabolizadores extensivos CYP2D6 a receber inibidores do CYP3A4 e do CYP2D6, ou os metabolizadores lentos CYP2D6 a receber inibidores fortes do CYP3A4, apresentem um aumento de cerca de 4 a 5 vezes nas concentrações de brexpiprazol e recomenda-se que haja um ajuste posológico para um quarto da dose para estes doentes (ver secção 4.2).

Potencial do brexpiprazol para afetar outros medicamentos

Com base em resultados de estudos *in vitro*, é improvável que o brexpiprazol crie interações farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos metabolizados por enzimas do citocromo P450. O brexpiprazol não afeta a absorção de medicamentos que são substratos dos transportadores proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) e da glicoproteína-P (gp-P).

Se brexpiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que conhecidos por causar o prolongamento do intervalo QT (por exemplo, moxifloxacina) ou desequilíbrio eletrolítico (por exemplo, diuréticos tais como furosemida, bendroflumetiazida), deve proceder-se com precaução.

Se brexpiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos conhecidos por aumentar a creatina fosfocinase (CPK), por exemplo, estatinas como simvastatina, deve considerar-se um possível efeito aditivo com o aumento da CPK induzido pelo brexpiprazol.

Interações farmacodinâmicas

Não se encontram atualmente disponíveis informações sobre as interações farmacodinâmicas de brexpiprazol. Deve ser tomada precaução ao prescrever outros medicamentos concomitantemente. Devido aos efeitos primários do brexpiprazol no sistema nervoso central (SNC), deve proceder-se com precaução ao tomar brexpiprazol em combinação com álcool ou outros medicamentos com ação no SNC, tal como opiáceos como a codeína ou a morfina, devido à sobreposição de reações adversas (ver secção 4.8).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de brexpiprazol em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Brexpiprazol não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos, incluindo brexpiprazol, durante o terceiro trimestre da gravidez correm o risco de sofrer reações adversas, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em termos de gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Desconhece-se se o brexpiprazol ou os seus metabolitos ativos são excretados no leite humano. Encontram-se disponíveis dados toxicológicos/farmacodinâmicos em animais que revelam que o brexpiprazol/metabolitos são excretados no leite de ratos (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Considerando o benefício da amamentação da criança e o benefício da terapia para a mulher, deve tomar-se uma decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster da terapêutica com brexpiprazol.

Fertilidade

O efeito do brexpiprazol na fertilidade humana não foi avaliado. Os estudos em animais revelaram uma diminuição da fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O brexpiprazol possui uma influência mínima a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido aos efeitos potenciais do sistema nervoso, tais como sedação e tonturas, que são reações medicamentosas adversas frequentes (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) observadas em adultos com maior frequência foram a

acatisia (5,6 %) e o aumento de peso (3,9 %) e em adolescentes foram as náuseas (6,4%), sonolência (4,5%) e a acatisia (3,6%).

Lista tabular de reações adversas

As incidências das RAM associadas à terapêutica com brexpiprazol encontram-se abaixo apresentadas. A tabela baseia-se em reações adversas notificadas em ensaios clínicos em adultos de fase 2 e 3 controlados com placebo de curta duração com as doses relevantes da terapêutica (2 mg a 4 mg) e ensaios clínicos pediátricos de fase 3 de curta duração, controlados por placebo, com doses terapêuticas relevantes (1 mg a 4 mg).

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Erupção cutânea	Angiedema Urticária Cara inchada	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento de peso		
Perturbações do foro psiquiátrico			Tentativa de suicídio Ideação suicida	Patologia do jogo Comportamento impulsivo Compulsão alimentar Compras compulsivas Comportamento sexual compulsivo
Doenças do sistema nervoso		Acatisia Tonturas Tremor Sonolência ¹	Parkinsonismo	Convulsões Síndrome neuroléptica maligna (SNM)
Doenças cardíacas				Intervalo QT prolongado do ECG

CSO	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Vasculopatias			Tromboembolismo venoso (incluindo embolia pulmonar e trombose de veia profunda) Hipotensão ortostática	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse	
Doenças gastrointestinais		Diarreia Náuseas Dor no abdómen superior	Cárie dentária Flatulência	
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia Dor na extremidade	Mialgia	Rabdomiólise
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Exames complementares de diagnóstico	Prolactinemia aumentada ²	Creatinafosfocinase no sangue aumentada	Tensão arterial aumentada Triglicéridos no sangue aumentados Enzimas hepáticas aumentadas	

¹ Inclui também sedação e hipersónia.

² A categorização de prolactinemia aumentada é baseada em critérios de potencial relevância clínica (PRC) $> 1 \times$ limite superior normal (LSN).

Descrição de reações adversas selecionadas

Adultos

Sintomas extrapiramidais (SEP)

A acatisia foi a RAM mais frequentemente notificada relacionada com os SEP no grupo de tratamento com 2 mg/dia a 4 mg/dia de brexpiprazol (5,6 %) em comparação com 4,5 % com placebo, seguido de tremores (2,7 %) em comparação com 1,2 % com placebo. As incidências de outras RAM relacionadas com os SEP notificadas em ensaios controlados de curta duração foram discinesia (0,4 %), afecção extrapiramidal (1,8 %) e Parkinsonismo (0,4 %). Ver secção 4.4.

Acatisia

Em ensaios de dose fixa, parece existir uma relação dose-resposta para a acatisia em doentes tratados com brexpiprazol, com um aumento da frequência em doses mais elevadas. incidência de acatisia nos grupos de tratamento com 1 mg/dia, 2 mg/dia, e 4 mg/dia de brexpiprazol foi de 3,0 %, 4,6 %, e 6,5 %, respetivamente, em comparação com 5,2 % dos doentes no grupo com placebo.

A incidência de acatisia em ensaios controlados de curta duração (5,4 %) foi semelhante à incidência em ensaios abertos de longa duração (5,7 %).

Comportamento suicida

Nos ensaios controlados de curta duração, os acontecimentos adversos decorrentes do tratamento (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) relacionados com comportamento suicida foram notificados em 8 doentes (0,5 %, 2 acontecimentos graves, 1 levou à descontinuação) em todo o grupo de tratamento com brexpiprazol e 3 doentes (0,4 %, nenhum grave) no grupo de placebo. Nos ensaios abertos de longa duração, os TEAE relacionados com comportamento suicida foram notificados em 23 doentes (1,6 %). No geral, no programa de desenvolvimento clínico de brexpiprazol para esquizofrenia, ocorreu uma morte por suicídio mas não foi considerada como relacionada com o medicamento pelo investigador. Após a comercialização, foram notificados casos espontâneos de suicídio concretizado e tentativa de suicídio. Ver secção 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

Nos ensaios controlados de curta duração com brexpiprazol, foram notificados 3 TEAE relacionados com o prolongamento do intervalo QT no grupo de tratamento com 2 mg a 4 mg (0,3 %), em comparação com 3 TEAE (0,5 %) notificados em sujeitos a receber placebo. A incidência dos TEAE nos ensaios de longa duração foi semelhante à mesma incidência nos ensaios de curta duração. Os efeitos do brexpiprazol em dosagens terapêutica (4 mg) e supraterapêutica (12 mg) no intervalo QT foram avaliados em doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva num ensaio aleatorizado, de grupos paralelos, com dupla ocultação, controlado por placebo e comparador positivo (moxifloxacina). As análises de subgrupo deste ensaio sugerem que o prolongamento do intervalo QT foi maior em mulheres do que em homens (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1).

Aumento de peso

Nos ensaios controlados de curta duração, a percentagem de doentes com aumento de peso clinicamente significativo (aumento $\geq 7\%$ relativamente ao peso inicial) foi de 9,1 % no grupo de tratamento com 2 mg/dia a 4 mg/dia de brexpiprazol, em comparação com 3,8 % no grupo de placebo. No ensaio aberto de longa duração, a percentagem de doentes com aumento de peso clinicamente significativo (aumento do peso corporal $\geq 7\%$) foi de 20,7 %, e 0,4 % dos doentes descontinuaram o tratamento devido ao aumento de peso. Nos doentes que apresentaram um aumento de peso $\geq 7\%$ relativamente ao início do estudo, o peso aumentou ao longo do tempo, com um aumento médio até 10,2 kg na semana 52. A média de aumento de peso em geral para o grupo de brexpiprazol no ensaio aberto a longo prazo foi de 2,1 kg na semana 52. Ver secção 4.4.

Prolactina

Nos ensaios controlados de curta duração, a incidência de prolactinemia aumentada foi de 0,9 % no grupo de tratamento com 2 mg a 4 mg de brexpiprazol, em comparação com 0,5 % no grupo de placebo. Nos estudos de curta duração observaram-se frequências superiores de prolactina aumentada em mulheres (1,5 % *versus* 0,60 %) comparativamente aos homens. Adicionalmente, as frequências do aumento de prolactina $> 1 \times$ LSN no grupo de tratamento com 2 mg a 4 mg de brexpiprazol foi de 13,7 % em mulheres *versus* 6,4 % no grupo de placebo e 11,1 % em homens *versus* 10,3 % no grupo de placebo. Ver secção 4.4.

Síndrome neuroléptica maligna

Tem sido notificado um complexo de sintomas potencialmente fatal, denominado síndrome neuroléptica maligna (SNM), em associação com brexpiprazol (ver secção 4.4).

Náuseas

Em termos de náuseas, a incidência no grupo de tratamento com 2 mg a 4 mg de brexpiprazol foi de 2,3 % em geral nos ensaios controlados a curto prazo, em comparação com 2,0 % no grupo de

placebo. Para os vómitos, estas incidências foram de 1,0 % no grupo tratado com brexpiprazol, comparativamente a 1,2 % para o grupo do placebo.

Relativamente às diferenças entre géneros, observaram-se frequências superiores de náuseas (4,8 % *versus* 2,8 %) e vómitos (4,6 % *versus* 1,4 %) nas mulheres, comparativamente aos homens, entre os doentes tratados com brexpiprazol em ensaios a curto prazo. Em relação aos doentes a receber placebo, a frequência de náuseas foi de 2,8 % para os homens *versus* 3,2 % para as mulheres, enquanto que a frequência de vómitos foi de 3,0 % para os homens *versus* 2,6 % para as mulheres (ver secção 5.2).

População pediátrica

Adolescentes com 13 anos ou mais com esquizofrenia

Prevê-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nos adolescentes sejam semelhantes às dos adultos.

Sintomas extrapiramidais (SEP)

Nos ensaios de curta duração, a acatisia foi a RAM mais frequentemente notificada relacionada com os SEP no grupo de brexpiprazol 1 mg/dia a 4 mg/dia (3,6%) em comparação com 2,9% no grupo do placebo. As incidências de outras RAM relacionadas com os SEP notificadas em ensaios controlados de curta duração em doentes pediátricos foram rigidez muscular (0,9%), hipocinesia (0,9%) e tremor (0,9%).

Acatisia

A incidência de acatisia nos participantes pediátricos tratados com brexpiprazol num ensaio aleatório, em dupla ocultação e de curta duração foi de 3,6% contra 2,9% nos participantes tratados com placebo.

A incidência de acatisia no ensaio aberto de longa duração em curso foi de 5,1%. Ver secção 4.4.

Comportamento suicida

Num ensaio controlado de curta duração, foi notificado um TEAE de comportamento suicida em 1 participante (0,9%, acontecimento não grave) no grupo de tratamento com brexpiprazol e em nenhum no grupo de placebo. Num ensaio aberto de longa duração, foram notificados TEAE de comportamento suicida em 8 participantes (2,7%). Ver secção 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

Não foram notificados TEAE relacionados com o prolongamento do intervalo QT nos ensaios de esquizofrenia em adolescentes. O perfil de segurança observado na população adolescente é considerado semelhante ao observado na população adulta (ver secção 4.4).

Aumento de peso

Num ensaio controlado a curto prazo, a percentagem de participantes com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de $\geq 7\%$ do peso corporal em relação à situação basal) foi de 8,2% no grupo tratado com brexpiprazol, em comparação com 4,9% no grupo placebo. O aumento médio de peso desde a situação basal até à última consulta foi de 0,8 kg no grupo tratado com brexpiprazol e de 0,0 kg no grupo tratado com placebo. Para ajustar para o crescimento normal, foram derivados z-scores (medidos em desvios-padrão [DP]), que normalizam o crescimento natural de crianças e adolescentes através de comparações com padrões populacionais pareados por idade e sexo. Uma alteração do z-score $<0,5$ DP é considerada não clinicamente significativa. Neste estudo, não foi observada nenhuma alteração no z-score médio desde a situação basal até à última consulta nos grupos tratados com brexpiprazol e placebo. 4,5% dos participantes tratados com brexpiprazol e 3,9% dos participantes tratados com placebo registaram um aumento do z-score do peso corporal ajustado à idade e ao sexo de, pelo menos, 0,5 DP em relação à situação basal. Foram notificados TEAE de aumento de peso em 1,7% de todos os doentes no grupo do brexpiprazol, em comparação com 3,4% no grupo do placebo. Ver secção 4.4.

No ensaio aberto de longa duração, a percentagem de participantes com um aumento de peso clinicamente significativo (aumento de $\geq 7\%$ do peso corporal em relação à situação basal) em qualquer consulta foi de 44,6% no grupo tratado com brexpiprazol. A alteração média no z-score desde a situação basal até à última consulta foi de 0,10 DP para o peso corporal, enquanto 20% dos doentes tiveram um aumento no z-score do peso corporal ajustado à idade e ao sexo de pelo menos 0,5 DP desde a situação basal. Foram observados TEAE relacionados com o aumento de peso em 11,5% dos participantes, enquanto que outros TEAE relacionados com o aumento de peso, como o aumento do IMC e do perímetro da cintura, foram ambos registados num participante.

Prolactina

No ensaio de curta duração não foram notificados quaisquer acontecimentos adversos emergentes do tratamento associados ao aumento da prolactina. A frequência da prolactina aumentada $> 1 \times$ LSN no grupo do brexpiprazol 2 mg a 4 mg foi de 26,8% nas mulheres *versus* 6,3% no grupo placebo e de 24,5% nos homens *versus* 6% no grupo placebo. Nos ensaios a longo prazo, 1,7% dos participantes notificaram TEAE de aumento da prolactina no sangue e 0,7% dos participantes notificaram TEAE de hiperprolactinemia. Ver secção 4.4.

Síndrome neuroléptica maligna

Não foram notificados TEAE relacionados com a SNM nos ensaios de esquizofrenia em adolescentes. O perfil de segurança observado na população adolescente é considerado semelhante ao observado na população adulta (ver secção 4.4).

Náuseas

Foram notificados TEAE de náuseas nos ensaios de esquizofrenia em adolescentes. O perfil de segurança observado na população adolescente é considerado semelhante ao observado na população adulta.

Sonolência incluindo sedação e hipersónia

Em ensaios de curta duração, a incidência de TEAE relacionados com a sonolência (sedação, sonolência, hipersónia) foi de 7,3% no grupo do brexpiprazol 2 a 4 mg, em comparação com 6,7% no grupo do placebo. Num estudo aberto de longa duração, a incidência de TEAE relacionados com a sonolência (sedação, sonolência, hipersónia) foi de 11,9%. Estes TEAE foram de gravidade leve a moderada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A lavagem gástrica e tratamento com um emético podem ser úteis imediatamente após a sobredosagem. Em caso de sobredosagem, deve ser realizado um eletrocardiograma e, se o prolongamento do intervalo QT estiver presente, deve fazer-se uma monitorização cardíaca.

Caso contrário, o controlo da sobredosagem deve centrar-se numa terapêutica de suporte, incluindo a manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. Deve manter-se uma vigilância médica e monitorização cuidadosas até à recuperação do doente.

A administração de carvão ativado oral e sorbitol (50 g/240 ml) uma hora após ingestão de uma dose oral de 2 mg de brexpiprazol, diminuiu a C_{max} e AUC aproximadamente de 5 % para 23 % e de 31 % para 39 %, respetivamente. Porém, não há informação suficiente disponível sobre o potencial terapêutico do carvão ativado no tratamento de uma sobredosagem com brexpiprazol.

Apesar de não existir informação sobre o efeito da hemodiálise no tratamento de uma sobredosagem com brexpiprazol, é pouco provável que a hemodiálise seja útil no tratamento de sobredosagem, dado que o brexpiprazol se liga extensivamente às proteínas plasmáticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos. Código ATC: N05AX16

Mecanismo de ação

O brexpiprazol é um agente antipsicótico atípico. Considera-se que a farmacologia de brexpiprazol é mediada pela atividade moduladora nos sistemas de serotonina e dopamina que combina a atividade agonista parcial nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} e dopaminérgicos D₂ com atividade antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, com afinidades altas semelhantes em todos estes receptores (Ki: 0,1 nM a 0,5 nM). O brexpiprazol também apresenta atividade antagonista nos receptores noradrenérgicos α_{1B/2C} com afinidades no mesmo intervalo subnanomolar de valores Ki (Ki: 0,2 nM a 0,6 nM).

Efeitos farmacodinâmicos

As influências da variação genética em respostas farmacodinâmicas ao brexpiprazol não foram investigadas.

Efeitos sobre o intervalo QT

Os efeitos do brexpiprazol sobre o intervalo QT foram avaliados em doentes com esquizofrenia ou perturbação esquizoafetiva. Na análise geral, o brexpiprazol não prolongou o intervalo QT_c de forma clinicamente relevante após as doses terapêutica e supraterapêutica (4 mg/dia; n = 62 ou 12 mg/dia; n = 53) e não foi observada qualquer correlação entre as concentrações de brexpiprazol e o prolongamento do intervalo QT_c.

As análises de subgrupos ao longo deste ensaio de QT_c sugerem que o prolongamento do intervalo foi superior em mulheres do que em homens. No grupo de brexpiprazol de 4 mg/dia, a alteração média ajustada por placebo desde o início do tratamento no intervalo QT_{c1} foi de 5,2 ms (IC de 90 %: 1,5; 8,9) em homens (n = 48) e 15,0 ms (IC de 90 %: 7,7; 22,3) em mulheres (n = 14) 6 horas após a administração. No grupo de brexpiprazol de 12 mg/dia, a alteração média ajustada por placebo a partir do início do tratamento no intervalo QT_{c1} foi de 2,9 ms (IC de 90 %: -1,2; 6,9) em homens (n = 40) 12 horas após a administração, e 10,4 ms (IC de 90 %: 2,7; 18,2) em mulheres (n = 13) 24 horas após dosagem. O número mais pequeno de mulheres do que de homens inscritos no estudo não permitiu estabelecer conclusões definitivas.

Eficácia clínica

Adultos:

A eficácia e segurança de brexpiprazol no tratamento de doentes com esquizofrenia foram estudadas em dois ensaios clínicos multinacionais e um regional (Japão), de 6 semanas, aleatorizados, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo, de dose fixa (ensaio 1 a 3), um ensaio clínico multinacional, de 6 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, com referência ativa (quetiapina) de dose flexível (ensaio 4) e um ensaio de manutenção multinacional, controlado por placebo, de 52 semanas (ensaio 5). Os estudos incluíram 2690 doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos.

Nos ensaios 1, 2 e 3, o brexpiprazol foi titulado tal como descrito na secção 4.2 com 1 mg durante 4 dias, seguido de 2 mg nos dias 5 a 7. No dia 8, a dose foi aumentada para 4 mg em alguns dos grupos de tratamento.

Ensaios de curta duração

Nos três ensaios de curta duração com dose fixa (ensaios 1, 2 e 3), os doentes foram aleatorizados para receber 2 mg uma vez por dia, 4 mg uma vez por dia ou placebo.

O ensaio 4 analisou a eficácia, segurança e tolerabilidade do brexpiprazol num intervalo de doses flexíveis entre 2 mg/dia a 4 mg/dia e 400 mg a 800 mg de quetiapina de liberação prolongada (XR) para a sensibilidade de análise. Nos ensaios de curta duração, o parâmetro de avaliação final de eficácia primário foi definido como a alteração média desde o início do estudo até à semana 6 na pontuação total da escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), um inventário de vários itens composto por cinco fatores para avaliar os sintomas positivos, os sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação descontroladas e ansiedade/depressão.

O principal parâmetro de avaliação final secundário nos ensaios 1, 2 e 4 foi a escala Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) de esquizofrenia, uma avaliação da gravidade da doença em 7 pontos, feita pelo médico. A CGI-S também foi avaliada nos ensaios 3 e 5 como parâmetro de avaliação final secundário.

Os efeitos do brexpiprazol também foram avaliados ao longo de um conjunto de parâmetros de avaliação secundários predefinidos: os aspetos específicos dos sintomas de esquizofrenia (pontuação da PANSS Positive Subscale, pontuação da PANSS Negative Subscale, pontuação da PANSS Excited Component (PEC), fatores PANSS Marder positivo, negativo, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação descontroladas e ansiedade/depressão) e análises da resposta (definidas como 30 % de melhoria na pontuação total da escala PANSS em comparação com a situação inicial ou uma pontuação do CGI-I de 1 [melhoria muito elevada] ou 2 [melhoria elevada]).

A eficácia foi demonstrada no ensaio 1 para ambas as dosagens de 2 mg/dia e 4 mg/dia de brexpiprazol e replicada no ensaio 2 apenas para a dosagem de 4 mg/dia de brexpiprazol e no ensaio 3 apenas para a dosagem de 2 mg/dia de brexpiprazol.

No ensaio 4 de dosagem flexível, na semana 6, os doentes no grupo de tratamento com brexpiprazol apresentaram melhorias numericamente superiores na pontuação total PANSS em comparação com a dos doentes no grupo com placebo, apesar da diferença na semana 6 não ter atingido significância estatística para a análise da eficácia primária ($p=0,0560$, ver tabela 2). No mesmo ensaio, a referência ativa (quetiapina XR adicionada apenas para sensibilidade de análise) separou-se do placebo.

Tabela 2: Resultados primários de eficácia em ensaios de 6 semanas para esquizofrenia

Ensaio	Grupo de tratamento	n	Medida de eficácia primária: PANSS			
			Média da pontuação inicial (DP)	Variação média MQ em comparação com o início do estudo (EP)	Diferença média MQ ^{a,b} (IC de 95 %)	Valor-P
1	Brexpiprazol (2 mg/dia)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/dia)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/dia)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/dia)*	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)	--	--

Ensaio	Grupo de tratamento	n	Medida de eficácia primária: PANSS			
			Média da pontuação inicial (DP)	Variação média MQ em comparação com o início do estudo (EP)	Diferença média MQ ^{a,b} (IC de 95 %)	Valor-P
3	Brexpiprazol (2 mg/dia)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/dia)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (2 mg/dia a 4 mg/dia)	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)	--	--

DP Desvio-padrão

EP Erro-padrão

Média MQ Média dos mínimos quadrados

IC Intervalo de confiança

* Tratamento estatística e significativamente superior ao de placebo

a Diferença (brexpiprazol menos placebo) na alteração da média dos mínimos quadrados desde o início, na semana 6

b A Média MQ, IC de 95 % e valores-p para os ensaios individuais foram derivados de uma análise de medidas repetidas (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) com as seguintes características: efeitos fixos no local, tratamento, consulta e interação tratamento-por-consulta com a interação com o início do estudo e início do estudo-por-consulta como variáveis. Foi utilizada uma matriz de covariância com matrizes não estruturadas.

A análise estatística principal foi efetuada utilizando um modelo de análise de medidas repetidas (MMRM) com imputação de perdas aleatórias (*Missing At Random*, MAR). Os resultados de uma análise de sensibilidade utilizando um modelo de imputação múltipla com base no placebo foram consistentes com a análise principal.

Os resultados para o parâmetro de resultado secundário (principal) e parâmetros de avaliação final de eficácia adicionais corroboraram o parâmetro de avaliação final primário.

No ensaio 1 também foram demonstradas melhorias superiores estatisticamente significativas nos CGI-S, medida de eficácia secundária principal, na semana 6, para os grupos de 2 mg/dia e 4 mg/dia de brexpiprazol em comparação com o grupo a tomar placebo. Devido à hierarquia de testes, as maiores melhorias apresentadas para ambos os grupos de 2 mg/dia e 4 mg/dia nos CGI-S apenas podem ser corroborativas para os ensaios 2, 3 e 4 (ver tabela 3).

Tabela 3: Principais resultados secundários da eficácia em ensaios de 6 semanas para esquizofrenia

Ensaio	Grupo de tratamento	n	Principal medida secundária de eficácia: CGI-S			
			Média da pontuação inicial (DP)	Variação média MQ em comparação com o início do estudo (EP)	Diferença média MQ ^a (IC de 95 %)	Valor-P
1	Brexpiprazol (2 mg/dia)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/dia)*	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)	--	--

Ensaio	Grupo de tratamento	n	Principal medida secundária de eficácia: CGI-S			
			Média da pontuação inicial (DP)	Variação média MQ em comparação com o início do estudo (EP)	Diferença média MQ ^a (IC de 95 %)	Valor-P
2	Brexpiprazol (2 mg/dia)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/dia)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dia)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/dia)	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	Brexpiprazol* (2 mg/dia a 4 mg/dia) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

DP Desvio-padrão

EP Erro-padrão

Média MQ Média dos mínimos quadrados

IC Intervalo de confiança

* Tratamento estatística e significativamente superior ao de placebo

a Diferença (brexpiprazol menos placebo) na alteração da média dos mínimos quadrados a partir do início, na semana 6

b Dose média 3,5 mg/dia

Manutenção do ensaio de eficácia

No ensaio 5, um ensaio de longa duração concebido para avaliar o efeito do brexpiprazol ao analisar o tempo de atraso até uma recorrência iminente da esquizofrenia, os doentes com esquizofrenia, que responderam ao tratamento com brexpiprazol de 1 mg/dia a 4 mg/dia, foram estabilizados ao longo de 12 semanas a 36 semanas, sendo posteriormente aleatorizados em dupla ocultação para continuar o tratamento com a dose de estabilização de brexpiprazol (n = 96) ou para receber placebo (n = 104) durante 52 semanas ou até ocorrer a recorrência.

Na análise primária do tempo até à recorrência iminente, os doentes a tomar brexpiprazol apresentaram um tempo até à recorrência significativamente mais longo em comparação com os doentes a tomar placebo ($p < 0,0001$). Na semana 52, o brexpiprazol (13,5 %) reduziu o risco de recorrência iminente em 71 % em comparação com placebo (38,5 %). Durante a estabilização, o brexpiprazol melhorou a sintomatologia clínica (avaliado por PANSS, CGI-S e CGI-I [Análise de Covariância - ANCOVA última observação realizada - LOCF]) e a funcionalidade (avaliada pela Global Assessment of Functioning (GAF) [ANCOVA LOCF]). Estas melhorias mantiveram-se durante a fase de manutenção com dupla ocultação de 52 semanas em doentes a tomar brexpiprazol, enquanto que os doentes aleatorizados para tomar placebo apresentaram agravamento nos resultados de PANSS, CGI-S e CGI-I, e GAF [ANCOVA LOCF]). O brexpiprazol manteve o controlo de sintomas e da funcionalidade em comparação com placebo.

População pediátrica

A eficácia e a segurança do brexpiprazol no tratamento de doentes pediátricos com esquizofrenia foram estudadas num ensaio de 6 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (ensaio 6) e num ensaio aberto de 24 meses em curso a longo prazo. O ensaio a curto prazo incluiu

110 doentes aleatorizados para brexpiprazol, 101 doentes para aripiprazol para sensibilidade ao ensaio e 104 doentes para placebo, com uma idade média de 15 anos. No ensaio a curto prazo (ensaio 6), os doentes receberam brexpiprazol 2 a 4 mg/dia, aripiprazol 10 a 20 mg/dia ou placebo.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi definido como a alteração média da pontuação total da escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) desde a situação basal até à semana 6.

O brexpiprazol 2 a 4 mg/dia e o aripiprazol mostraram melhorias estatisticamente significativas, em comparação com o placebo, na alteração média da pontuação total PANSS em relação à situação basal.

As análises interinas do ensaio a longo prazo com doses flexíveis de brexpiprazol 1 a 4 mg/dia mostraram uma melhoria contínua dos sintomas desde a situação basal até ao mês 24 na pontuação total PANSS.

Tabela 4: Resultados primários de eficácia em ensaios de 6 semanas para esquizofrenia em doentes pediátricos

Ensaio	Grupo de tratamento	n	Medida de eficácia primária: PANSS			
			Média da pontuação inicial (DP)	Variação média MQ em comparação com o início do estudo (EP)	Diferença média MQ ^a (IC de 95%)	Valor-p
6	Brexpiprazol (2 mg/dia a 4 mg/dia)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55; -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/ dia a 20 mg/ dia)	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)	--	--

DP Desvio-padrão

EP Erro-padrão

Média MQ Média dos mínimos quadrados

IC Intervalo de confiança

* Tratamento estatística e significativamente superior ao de placebo

a Diferença (brexpiprazol menos placebo) na alteração da média dos mínimos quadrados a partir da situação basal, na semana 6

b A amostra de eficácia inclui participantes tratados que têm uma avaliação de eficácia na situação basal e pelo menos uma avaliação de eficácia pós-situação basal para a pontuação total PANSS

Além disso, foi considerada uma análise farmacocinética/farmacodinâmica para apoiar a comparação de dados de eficácia clínica entre adolescentes e adultos com esquizofrenia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O brexpiprazol é absorvido após a administração do comprimido, sendo que a concentração plasmática máxima ocorre dentro de 4,0 horas após administrações de dose única; a biodisponibilidade oral absoluta da formulação em comprimidos é de 95,1 %. As concentrações de brexpiprazol no estado estacionário são atingidas em 10 a 12 dias após a administração. A administração de um comprimido de 4 mg de brexpiprazol com uma refeição padrão rica em gordura não afetou significativamente a C_{max} ou AUC do brexpiprazol. Após a administração da dose única ou múltipla diária, a exposição ao brexpiprazol (C_{max} e AUC) aumenta proporcionalmente à dose administrada. Com base em estudos *in vivo*, o brexpiprazol não é um substrato nem um inibidor de transportadores de efluxo, tal como a proteína associada à multirresistência (MDR) 1 (P-gp) e o BCRP.

Distribuição

O volume de distribuição de brexpiprazol após a administração intravenosa é elevado (1,56 L/kg \pm 0,418 L/kg), indicando distribuição extravascular. O brexpiprazol liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (mais de 99 %) à seroalbumina e glicoproteína ácida- α 1, e esta ligação às proteínas não é afetada pelo compromisso renal ou hepático. Com base nos resultados de estudos *in vitro*, a ligação entre o brexpiprazol e a proteína não é afetada pela varfarina, diazepam e digitoxina.

Biotransformação

Com base em estudos de metabolismo *in vitro*, que usaram o citocromo humano recombinante P450, demonstrou-se que o metabolismo do brexpiprazol é maioritariamente mediado pelo CYP3A4 e CYP2D6, levando à formação de metabólitos oxidativos. Com base em dados *in vitro*, o brexpiprazol demonstrou pouca ou nenhuma inibição de outras isoenzimas CYP450. *In vivo*, o metabolismo de brexpiprazol é maioritariamente mediado pelo CYP3A4 e CYP2D6, levando à formação de

metabolitos oxidativos com apenas um metabolito, DM-3411, presente no plasma com mais de 10 % de exposição plasmática.

No estado estacionário, DM-3411 representa 23,1 % a 47,7 % de exposição de brexpiprazol (AUC) no plasma. Deve notar-se que os estudos pré-clínicos *in vivo* demonstraram que, em exposições plasmáticas relevantes ao brexpiprazol, as exposições de DM-3411 no cérebro situaram-se abaixo do limite de deteção. Assim, considera-se que DM-3411 não contribui para os efeitos terapêuticos de brexpiprazol.

Eliminação

Após uma dose única oral de brexpiprazol marcado com [¹⁴C], aproximadamente 24,6 % e 46 % da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Menos de 1 % de brexpiprazol na sua forma inalterada foi excretada em urina e aproximadamente 14 % da dose oral inalterada foi recuperada nas fezes. A depuração oral aparente do comprimido de brexpiprazol após a administração única diária é de 19,8 (\pm 11,4) ml/h/kg. Após a múltipla administração de brexpiprazol uma vez por dia, a semivida de eliminação terminal de brexpiprazol e do seu principal metabolito, DM-3411, é de 91,4 horas e 85,7 horas, respetivamente.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética de brexpiprazol é proporcional à dose e invariável no tempo após a administração de uma dose única (0,2 mg a 8 mg) e de doses múltiplas (0,5 mg a 4 mg) utilizando a administração uma vez por dia.

Farmacocinética em populações especiais

Idade

Após a administração de uma única dose de brexpiprazol (2 mg), os doentes idosos (com idade superior 65 anos) apresentaram uma exposição sistémica ao brexpiprazol semelhante (C_{max} e AUC) em comparação com os doentes adultos (18 a 45 anos de idade; ver secções 4.2 e 4.4).

Género

A análise farmacocinética da população identificou o género como covariável estatisticamente significativa. A exposição (AUC) ao brexpiprazol em mulheres estimou-se ser 25 % superior à observada em homens (ver secção 4.8).

Raça

Apesar de não ter sido realizado um estudo farmacocinético, a análise farmacocinética da população não apresentou diferenças clinicamente significativas em função da raça na farmacocinética de brexpiprazol.

Genótipo do CYP2D6

A análise farmacocinética da população demonstra que os metabolizadores lentos CYP2D6 têm uma exposição superior em 47 % ao brexpiprazol em comparação com os metabolizadores extensivos (ver secção 4.2).

Tabagismo

Com base em estudos que utilizam enzimas hepáticas humanas *in vitro*, o brexpiprazol não é um substrato do CYP1A2. Assim, o tabagismo não tem um efeito na farmacocinética do brexpiprazol.

Compromisso renal

Em doentes ($n = 10$) com compromisso renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min), a AUC do brexpiprazol oral (3 mg de dose única) em comparação com indivíduos saudáveis aumentou em 68 % enquanto que a C_{max} não se alterou. Para doentes com compromisso renal moderado a grave (depuração de creatinina $CL_{cr} < 60$ ml/minuto) a dose máxima recomendada é reduzida para 3 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Em doentes (n = 22) com diferentes graus de compromisso da função hepática (Classes A, B e C de Child-Pugh), a AUC de brexpiprazol oral (2 mg em dose única), em comparação com indivíduos saudáveis, aumentou 24 % no compromisso hepático ligeiro e 60 % no compromisso hepático moderado e não sofreu alteração no compromisso hepático grave. Para doentes com compromisso hepático moderado a grave (Classes B e C de Child-Pugh) a dose máxima recomendada é reduzida para 3 mg uma vez por dia (ver secção 4.2).

População pediátrica

Foi realizado um estudo de FC de doses múltiplas (0,5; 1; 2; 3 ou 4 mg/dia) em 24 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos. A análise da FC populacional indicou que a exposição sistémica ($C_{\text{máx}}$ e AUC) do brexpiprazol em doentes pediátricos (13 a 17 anos de idade) era comparável à dos doentes adultos, no intervalo de dose de 0,5 a 4 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dosagem-repetida em ratos e macacos foram maioritariamente relacionados com a atividade farmacológica exagerada de brexpiprazol. Não foi possível estabelecer quaisquer margens de segurança com base na $AUC_{0-24\text{h}}$ para a dose máxima recomendada para humanos (MRHD) de 4 mg/dia tanto em ratos como macacos fêmea e macho.

Toxicidade cardiovascular

Após a administração oral, o brexpiprazol diminuiu a tensão arterial e prolongou o intervalo QT num estudo de farmacologia de segurança com um cão macho consciente, em estudos de toxicidade com dosagem repetida em macacos machos e fêmeas e num estudo de toxicidade em cães macho e fêmea jovens. O efeito de brexpiprazol na redução da tensão arterial deve-se ao bloqueio esperado de adrenocetores- $\alpha 1$ nos vasos sanguíneos periféricos.

Genotoxicidade, carcinogenicidade

O brexpiprazol não apresentou qualquer potencial genotóxico tanto em estudos *in vitro* como *in vivo* usando exposições clinicamente relevantes. O brexpiprazol administrado oralmente não aumentou a incidência de tumores num estudo de carcinogenicidade com a duração de 2 anos em ratos macho e fêmea e ratinhos macho em exposições até 4,4 vezes e 3,1 vezes a MRHD. Em ratinhos fêmea foi observada uma maior incidência de adenocarcinoma da glândula mamária, de carcinoma adenoescamoso e de adenoma do lobo anterior da hipófise em exposições clinicamente relevantes semelhantes ou mesmo mais baixas: estes tumores endócrinos mediados pela prolactina também foram observados em roedores a tomar outros antipsicóticos e a sua relevância clínica não é conhecida.

Toxicidade reprodutiva

Após administração oral, brexpiprazol não afetou a fertilidade masculina em ratos, mas prolongou o diestro e diminuiu a fertilidade em ratos fêmea para níveis de exposição semelhantes ou mesmo inferiores aos clinicamente relevantes atingidos com a MRHD. Foi observado um aumento significativo das perdas pré-implantação a níveis 4,1 vezes a exposição clínica à MHRD. Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal, o brexpiprazol não foi teratogénico em ratos tratados oralmente até aos níveis de exposição (com base nos dados de ratos não grávidos) clinicamente atingidos na MRHD. Em coelhos observaram-se malformações vertebrais em 3 fetos de 2 ninhadas com doses orais de brexpiprazol maternamente tóxicas correspondendo a uma exposição aproximada de 16,5 vezes a exposição clínica à MRHD.

Foram observados atraso no crescimento, desenvolvimento físico e compromisso da viabilidade da descendência com doses maternamente tóxicas de brexpiprazol em estudos pré e pós-natais de toxicidade para o desenvolvimento em ratos medicados por via oral.

Após a administração oral a fêmeas de rato grávidas, foi demonstrada a transferência de brexpiprazol para os fetos de e para o leite em concentrações que eram geralmente comparáveis aos níveis observados no sangue materno.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Brexipiprazol é muito persistente e muito bioacumulativo mas não é tóxico para o ambiente: o possível enriquecimento de brexpiprazol nas cadeias alimentares terrestres pode causar preocupação (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Hidroxipropilcelulose
Esterato de magnésio
Água purificada

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E 464)
Talco (E 553b)
Dióxido de titânio (E 171)

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, vermelho, preto)

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, vermelho)

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo)

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, preto)

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (vermelho, preto)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

RXULTI 0,25 mg e 0,5 mg comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/PVC.

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

10, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg e 4 mg comprimidos revestidos por película

28 ou 56 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/PVC.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento poderá representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/001 (28 comprimidos revestidos por película)

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/002 (28 comprimidos revestidos por película)

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/003 (10 comprimidos revestidos por película)

EU/1/18/1294/004 (28 comprimidos revestidos por película)

EU/1/18/1294/008 (56 comprimidos revestidos por película)

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/005 (28 comprimidos revestidos por película)

EU/1/18/1294/009 (56 comprimidos revestidos por película)

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/006 (28 comprimidos revestidos por película)

EU/1/18/1294/010 (56 comprimidos revestidos por película)

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/18/1294/007 (28 comprimidos revestidos por película)

EU/1/18/1294/011 (56 comprimidos revestidos por película)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de julho de 2018

Data da última renovação: 26 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Elaipharm
2881 Route des Crêtes
Z.I. les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
França

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 0,25 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1294/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1294/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película
RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película
brexpiprazol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é RXULTI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar RXULTI
3. Como tomar RXULTI
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar RXULTI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é RXULTI e para que é utilizado

RXULTI contém a substância ativa brexpiprazol e pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos.

É utilizado para tratar esquizofrenia em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 13 anos - uma doença caracterizada por sintomas como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, desconfiança, discurso e comportamento incoerentes e apatia emocional. As pessoas com esta condição podem também sentir-se deprimidas, culpadas, ansiosas ou tensas.

RXULTI pode ajudar a controlar estes sintomas e a evitar recaídas durante o tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar RXULTI

Não tome RXULTI

- se tem alergia ao brexpiprazol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Informe imediatamente o seu médico:

- se sentir uma combinação de febre, transpiração, respiração mais rápida, rigidez muscular e sonolência (podem ser sinais de síndrome neuroléptica maligna).
- se tiver pensamentos ou ideias de se magoar ou de cometer suicídio. A ocorrência de pensamentos e comportamentos suicidas é mais provável no início do tratamento.
- ou se os seus familiares / cuidador notarem que está a desenvolver ânsia ou desejo de se comportar de formas que não são comuns em si e que não consegue resistir ao apelo, impulso

ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros. Estes são chamados distúrbios do controlo de impulsos e podem incluir comportamentos tais como o jogo viciante, excessiva ingestão de alimentos ou excessivo gasto de dinheiro, preocupação ou desejo sexual anormalmente elevados, com aumento de pensamentos ou sentimentos sexuais. O seu médico poderá ter de interromper ou ajustar a sua dose.

- se sentir dificuldade a engolir.
- se tem ou teve um número baixo de glóbulos brancos no seu sangue e tiver febre ou qualquer outro sinal de infecção. Poderá ser este o caso, por exemplo, se outros medicamentos tiverem reduzido os seus glóbulos brancos no passado. O seu médico irá medir regularmente a quantidade de glóbulos brancos no seu sangue para minimizar o risco de doenças chamadas leucopenia, neutropenia e agranulocitose. É importante fazer análises ao sangue regularmente, dado que esta condição poderá ser fatal. O seu médico irá parar o tratamento imediatamente se o número de glóbulos brancos no seu sangue for muito baixo.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar RXULTI, ou durante o tratamento se tiver:

- ou tiver tido problemas cardíacos ou um historial de AVC, sobretudo se souber que tem outros fatores de risco de AVC.
- demência (perda de memória e de outras capacidades mentais), especialmente se for idoso.
- batimento cardíaco irregular ou se mais alguém na sua família tem antecedentes de batimento cardíaco irregular (incluindo o chamado prolongamento do intervalo QT detetado nos exames de eletrocardiograma - ECG). Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos, conhecidos por prolongar o intervalo QT.
- um desequilíbrio eletrolítico (problemas com a quantidade de sais no seu sangue).
- ou tiver tido tensão arterial alta ou baixa.
- historial de formação de coágulos sanguíneos, ou se outra pessoa da família tiver historial de formação de coágulos sanguíneos, dado que os medicamentos para esquizofrenia têm sido associados à formação de coágulos sanguíneos.
- tonturas ao levantar-se devido a uma queda na tensão arterial, podendo causar desmaio.
- ou tiver tido problemas com os seus movimentos chamados sintomas extrapiramidais (SEP) no passado. Estes podem incluir movimentos bruscos, espasmos, agitação ou movimentos lentos.
- alguma vez sentido, ou se começar a sentir, agitação e incapacidade em estar quieto. Estes sintomas poderão ocorrer durante o início do tratamento. Informe o seu médico se estes sintomas se manifestarem.
- diabetes ou fatores de risco para diabetes (p. ex., obesidade ou um seu familiar tem diabetes). O seu médico terá de verificar os seus níveis de açúcar no sangue regularmente, uma vez que podem aumentar devido a este medicamento. Os sinais de níveis elevados de açúcar no sangue são sede excessiva, urinar em grandes quantidades, apetite aumentado e sensação de fraqueza.
- um historial de convulsões (ataques) ou epilepsia.
- alguma vez inalado alimentos, ácido gástrico ou saliva para os seus pulmões, provocando uma doença chamada pneumonia por aspiração.
- os níveis da hormona prolactina aumentados ou tiver um tumor na hipófise.

Aumento de peso

Este medicamento pode causar um aumento significativo no peso, o que poderá afetar a sua saúde. O seu médico irá, por isso, pesá-lo e avaliar a sua gordura no sangue regularmente.

Temperatura corporal

Durante o tratamento com RXULTI, deve evitar andar sobreaquecido ou desidratado. Não faça exercício em excesso e beba muita água.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não pode ser tomado por crianças com idade inferior a 13 anos. A segurança e eficácia nestes doentes ainda não foram avaliadas.

Outros medicamentos e RXULTI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

RXULTI poderá aumentar o efeito dos medicamentos utilizados para baixar a tensão arterial. Assegure-se de que fala com o seu médico se tomar um medicamento para manter a tensão arterial sob controlo.

Tomar RXULTI em conjunto com outros medicamentos poderá implicar um ajuste na dose de RXULTI ou dos outros medicamentos. É particularmente importante mencionar os seguintes medicamentos ao seu médico:

- medicamentos para correção do ritmo cardíaco (tais como a quinidina),
- antidepressivos ou medicamentos à base de plantas utilizados para tratar depressão e ansiedade (tais como fluoxetina, paroxetina, hipericão),
- medicamentos antifúngicos (tais como cetoconazol, itraconazol),
- certos medicamentos para o tratamento de infecção por VIH (tais como ritonavir),
- anticonvulsivos utilizados para tratar a epilepsia (tais como carbamazepina, fenobarbital),
- antibiótico para tratar infecções bacterianas (tais como claritromicina),
- certos antibióticos utilizados para tratar a tuberculose (tais como rifampicina),
- medicamentos como moxifloxacina (um antibiótico) conhecidos por prolongar o seu intervalo QT (uma medição importante da sua função cardíaca num eletrocardiograma [ECG]),
- medicamentos que alteram as concentrações de sal no seu corpo (provocando o chamado desequilíbrio eletrolítico), por exemplo, diuréticos tais como furosemida, bendroflumetiazida,
- medicamentos que aumentam uma enzima chamada creatina fosfocinase (CPK), por exemplo, medicamentos conhecidos como estatinas, tais como simvastatina, para reduzir os níveis de colesterol no seu sangue,
- medicamentos que afetam o sistema nervoso central como codeína (um supressor da tosse) ou morfina (utilizada para tratar a dor grave).

RXULTI com alimentos e álcool

RXULTI pode ser tomado com ou sem alimentos. O álcool deve ser evitado, dado que influencia a eficácia do medicamento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não é recomendado tomar RXULTI durante a gravidez. Se está em idade fértil, deverá utilizar um meio de contraceção eficaz enquanto tomar RXULTI. Os bebés de mães que tomam este medicamento durante os últimos três meses de gravidez podem apresentar os seguintes sintomas: tremores, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas de respiração e dificuldade na alimentação. Se o seu bebé desenvolver qualquer um destes sintomas, deve contactar o seu médico.

Se estiver a tomar RXULTI, discuta com o seu médico qual a melhor forma de alimentar o seu bebé. O seu médico considerará o benefício da terapêutica para si e o benefício da amamentação para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Existe o risco de o medicamento poder afetar a sua capacidade de condução e utilização de máquinas. Antes de conduzir ou utilizar as máquinas, confirme que não está a sentir tonturas nem sonolência. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas enquanto não souber que este medicamento não o afeta negativamente.

RXULTI contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar RXULTI

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu medicamento ser-lhe-á, em geral, receitado em doses graduais, tal como abaixo indicado:

Para adultos:

- durante os primeiros 4 dias, tome um comprimido revestido por película de 1 mg por dia,
- do dia 5 ao dia 7, tome dois comprimidos revestidos por película de 1 mg por dia,
- a partir do dia 8, tome um comprimido revestido por película com a dosagem prescrita pelo seu médico por dia.

Doentes pediátricos:

- durante os primeiros 4 dias, tome um comprimido revestido por película de 0,5 mg por dia,
- do dia 5 ao dia 7, tome um comprimido revestido por película de 1 mg por dia,
- a partir do dia 8, tome um comprimido revestido por película, com a dosagem prescrita pelo seu médico, por dia.

No entanto, o seu médico poderá prescrever uma dose inferior ou superior até um máximo de 4 mg uma vez por dia.

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se estiver a tomar outro medicamento para tratar a esquizofrenia, antes da administração de RXULTI, o seu médico irá decidir se deverá parar de tomar o outro medicamento de forma gradual ou imediata e como deverá ajustar a dose de RXULTI. O seu médico irá também informá-lo sobre como deve proceder se mudar de RXULTI para outros medicamentos.

Doentes com problemas nos rins

Se tiver problemas nos rins, o seu médico poderá ajustar a sua dose deste medicamento.

Doentes com problemas no fígado

Se tiver problemas no fígado, o seu médico poderá ajustar a sua dose deste medicamento.

Se tomar mais RXULTI do que deveria

Se tiver tomado mais RXULTI do que o seu médico recomendou, contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo. Lembre-se de levar consigo a embalagem do medicamento para que seja claro o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar RXULTI

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Todavia, se estiver perto da hora de tomar a próxima dose, não tome a dose em falta e continue a tomar como habitualmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se esquecer de duas ou mais doses, contacte o seu médico.

Se parar de tomar RXULTI

Se parar de tomar este medicamento, vai deixar de sentir os efeitos do medicamento. Mesmo que se sinta melhor, não altere nem pare de tomar a sua dose diária de RXULTI, a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer, uma vez que os seus sintomas podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante o tratamento poderá sentir efeitos indesejáveis graves que requerem assistência médica urgente.

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver:

- pensamentos ou ideias de se magoar ou de cometer suicídio ou tentativa de suicídio (*efeito indesejável pouco frequente* - pode afetar 1 em 100 pessoas).
- uma combinação de febre, transpiração, rigidez muscular e sonolência. Estes podem ser os sinais da chamada síndrome neuroléptica maligna (desconhece-se quantas pessoas são afetadas).
- irregularidades no ritmo cardíaco, que podem dever-se a uma alteração dos impulsos nervosos do coração, alteração das leituras durante o exame cardíaco (ECG) - prolongamento do intervalo QT - desconhece-se quantas pessoas são afetadas.
- sintomas relacionados com coágulos sanguíneos nas veias, sobretudo nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão na perna), que poderão deslocar-se nos vasos sanguíneos até aos pulmões, causando dor no peito e dificuldade em respirar (*efeito secundário pouco frequente* - pode afetar 1 em 100 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- durante as análises sanguíneas, o seu médico poderá encontrar quantidades mais elevadas de prolactina no seu sangue.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas):

- erupção na pele,
- aumento de peso,
- acatisia (uma sensação desconfortável de agitação e incapacidade de estar quieto),
- tonturas,
- tremores,
- sonolência,
- diarreia,
- náuseas,
- dor no abdómen superior,
- dor de costas,
- dor nos braços ou nas pernas ou em ambos,
- durante análises sanguíneas, o médico pode encontrar um aumento do nível da creatina cinase (também conhecida por creatina fosfocinase) no seu sangue (enzima importante para a função muscular).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas):

- reação alérgica (por exemplo, inchaço da boca, língua, face e garganta, comichão, urticária),
- Parkinsonismo - um problema médico com vários sintomas que incluem movimentos reduzidos ou lentos, lentidão de raciocínio, contração muscular quando dobra os membros (rigidez em roda dentada), passos arrastados, tremor, pouca ou nenhuma expressão facial, rigidez muscular, babar-se,
- tonturas ao levantar-se devido a uma queda da tensão arterial, podendo causar desmaio,
- tosse,
- dentes podres ou cáries,
- gases (flatulência),
- dor muscular,
- tensão arterial mais elevada,
- durante as análises sanguíneas, o seu médico poderá encontrar quantidades mais elevadas de triglicéridos no seu sangue,
- durante as análises sanguíneas, o seu médico poderá encontrar um aumento do nível das

enzimas do fígado.

Outros efeitos indesejáveis (desconhece-se quantas pessoas são afetadas).

- convulsões,
- fraqueza muscular, sensibilidade ou dor e, especialmente, se ao mesmo tempo, não se sentir bem, tiver uma temperatura alta ou tiver urina escura. Estes podem ser sinais de lesões musculares que podem ser fatais e provocar problemas nos rins (uma condição chamada rabdomiólise),
- sintomas de privação em bebés recém-nascidos se a mãe tiver tomado este medicamento durante a gravidez,
- incapacidade de resistir ao impulso, apelo ou tentação de realizar certas atividades que o poderiam prejudicar a si ou aos outros, que podem incluir:
 - forte impulso para jogar excessivamente, apesar de sérias consequências pessoais ou familiares,
 - interesse sexual alterado ou aumentado e comportamentos de preocupação significativa para si ou para outros, por exemplo, um aumento do impulso sexual,
 - compras excessivas ou incontroláveis,
 - compulsão alimentar periódica (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou ingestão compulsiva (comer mais alimentos do que o normal e mais do que necessita para satisfazer a sua fome).

Informe o seu médico se apresentar qualquer um destes comportamentos; ele vai avaliar formas de gerir ou reduzir os sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar RXULTI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de RXULTI comprimidos revertidos por película

- A substância ativa é o brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 0,25 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de brexpiprazol.
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada (ver secção 2 “RXULTI contém lactose”), amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, água purificada.

Revestimento do comprimido:

Hipromelose (E 464), talco (E 553b), dióxido de titânio (E 171).

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, vermelho, preto)

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, vermelho)

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo)

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (amarelo, preto)

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

Óxido de ferro (E 172) (vermelho, preto)

Qual o aspetto de RXULTI comprimidos revestidos por película e conteúdo da embalagem

RXULTI 0,25 mg comprimidos revestidos por película

Castanho claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 0.25 num dos lados.

RXULTI 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Laranja claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 0.5 num dos lados.

RXULTI 1 mg comprimidos revestidos por película

Amarelo claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 1 num dos lados.

RXULTI 2 mg comprimidos revestidos por película

Verde claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 2 num dos lados.

RXULTI 3 mg comprimidos revestidos por película

Roxo claro, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 3 num dos lados.

RXULTI 4 mg comprimidos revestidos por película

Branco, redondo, com 6 mm de diâmetro, superfície ligeiramente convexa e bordas biseladas, gravado com BRX e 4 num dos lados.

RXULTI comprimidos revestidos por película é fornecido em blisters de alumínio/PVC contendo 10,

28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Países Baixos

Fabricante

Elaipharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides-Sophia Antipolis,

06560 Valbonne

França

H. Lundbeck A/S

Otiliavej 9

2500 Valby

Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 79 79

Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office

Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 79 79

Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.

Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.

Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 8 54528660

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.

Tηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Polska

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

Portugal

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

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.