

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate
RXULTI 0,5 mg comprimate filmate
RXULTI 1 mg comprimate filmate
RXULTI 2 mg comprimate filmate
RXULTI 3 mg comprimate filmate
RXULTI 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 45,8 mg (sub formă de monohidrat).

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 45,5 mg (sub formă de monohidrat).

RXULTI 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 45 mg (sub formă de monohidrat).

RXULTI 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 44,1 mg (sub formă de monohidrat).

RXULTI 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 43,1 mg (sub formă de monohidrat).

RXULTI 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 42,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

Maro-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 0.25 pe o parte.

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

Portocaliu-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 0.5 pe o parte.

RXULTI 1 mg comprimate filmate

Galben-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 1 pe o parte.

RXULTI 2 mg comprimate filmate

Verde-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 2 pe o parte.

RXULTI 3 mg comprimate filmate

Mov-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 3 pe o parte.

RXULTI 4 mg comprimate filmate

Alb, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 4 pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

RXULTI este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată de brexpiprazol este de 1 mg, o dată pe zi, în zilele 1 până la 4.

În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitatea pacientului, doza de brexpiprazol poate fi ajustată la 2 mg o dată pe zi în zilele 5 până la 7, apoi la 4 mg în ziua 8.

Doza țintă recomandată este cuprinsă în intervalul de 2 mg până la 4 mg, o dată pe zi. Doza maximă zilnică recomandată este de 4 mg.

Copii și adolescenți

Doza inițială recomandată de brexpiprazol este de 0,5 mg, o dată pe zi, în zilele 1 până la 4.

Doza de brexpiprazol trebuie ajustată la 1 mg o dată pe zi în zilele 5 până la 7, apoi la 2 mg în ziua 8. Creșterile săptămânale ale dozei pot fi efectuate în trepte de 1 mg în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

Doza țintă recomandată este cuprinsă în intervalul de 2 mg până la 4 mg, o dată pe zi. Doza maximă zilnică recomandată este de 4 mg.

Trecerea de la alte antipsihotice la brexpiprazol

Atunci când se trece de la un alt antipsihotic la brexpiprazol trebuie luată în considerare stabilirea treptată, încrucișată, a dozelor, cu încetarea treptată a tratamentului anterior în timpul inițierii

tratamentului cu brexpiprazol.

Trecerea la alte antipsihotice de la brexpiprazol

Atunci când se trece de la brexpiprazol la un alt antipsihotic nu este necesară stabilirea treptată, încrucișată, a dozelor. Tratamentul cu noul antipsihotic trebuie inițiat cu doza cea mai mică, în timp ce tratamentul cu brexpiprazol este încetat. Trebuie luat în considerare faptul că concentrația plasmatică a brexpiprazolului va scădea treptat și acesta va fi eliminat complet în 1 până la 2 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea brexpiprazolului în tratamentul schizofreniei la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este posibilă recomandarea unei doze minime eficiente/sigure la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Doza maximă recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă este redusă la 3 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza maximă recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scorul Child-Pugh ≥ 7) este redusă la 3 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu metabolizare lentă pe calea CYP2D6

La pacienții cu metabolizare lentă cunoscută pe calea CYP2D6 este necesară scăderea dozei la jumătate din doza recomandată. La pacienții cu metabolizare lentă cunoscută pe calea CYP2D6 care utilizează inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 este necesară scăderea suplimentară a dozei la un sfert din doza recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Ajustările dozei din cauza interacțiunilor

Ajustările dozei trebuie făcute la pacienții care utilizează concomitent inhibitori/inductori puternici ai CYP3A4 sau inhibitori puternici ai CYP2D6. În cazul retragerii tratamentului cu inhibitorul/inductorii CYP3A4 sau inhibitorul CYP2D6, poate fi necesară readucerea dozei de brexpiprazol la doza utilizată înainte de inițierea terapiei concomitente (vezi pct. 4.5). În caz de reacții adverse în ciuda ajustărilor dozei de RXULTI, trebuie reevaluată necesitatea utilizării concomitente a RXULTI cu inhibitorul CYP2D6 sau inhibitorul CYP3A4.

Tabelul 1: Ajustările dozei de RXULTI la pacienții cu metabolizare lentă pe calea CYP2D6 și pentru utilizarea concomitentă cu inhibitori ai enzimelor CYP

Factori	Doza ajustată
Pacienți cu metabolizare lentă pe calea CYP2D6	
Pacienți cu metabolizare lentă cunoscută pe calea CYP2D6	A se administra jumătate din doza recomandată
Pacienți cu metabolizare lentă cunoscută pe calea CYP2D6 care utilizează inhibitori puternici/moderați ai CYP3A4	A se administra un sfert din doza recomandată
Pacienți care utilizează inhibitori ai CYP2D6 și/sau inhibitori ai CYP3A4	
Inhibitori puternici ai CYP2D6	A se administra jumătate din doza recomandată
Inhibitori puternici ai CYP3A4	A se administra jumătate din doza recomandată
Inhibitori puternici/moderați ai CYP2D6 cu inhibitori puternici/moderați ai CYP3A4	A se administra un sfert din doza recomandată

Pacienți care utilizează inductori puternici ai CYP3A4

În cazul în care brexpiprazolul este utilizat concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (de

exemplu, rifampicină) la un pacient cu stare stabilizată prin tratamentul cu brexpiprazol, este necesară ajustarea treptată a dozei zilnice de brexpiprazol până la dublul dozei recomandate, pe parcursul unui interval de 1 până la 2 săptămâni. Ulterior, în cazul în care, în funcție de răspunsul clinic, sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei, doza poate fi crescută până la de maximum trei ori doza zilnică recomandată. În cazul utilizării concomitente a brexpiprazolului cu inductori puternici ai CYP3A4, doza zilnică nu trebuie să depășească 12 mg. Este preferabilă divizarea dozei de brexpiprazol în două prize pe zi, întrucât administrarea o dată pe zi determină fluctuații mari între concentrațiile plasmatice maximă și minimă (vezi pct. 4.5).

Inductorii CYP3A4 își exercită efectul în timp și atingerea efectului maxim după introducere poate dura cel puțin 2 săptămâni. În schimb, după încetare, scăderea inducției CYP3A4 poate dura cel puțin 2 săptămâni.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea brexpiprazolului la copii și adolescenți cu vârsta sub 13 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului antipsihotic, ameliorarea stării clinice a pacientului se poate produce după câteva zile până la câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați atent pe parcursul acestei perioade.

Ideație suicidară și comportament suicidar

Apariția comportamentului suicidar este inerentă în afecțiunile psihotice și tulburările de dispoziție și, în unele cazuri, a fost raportat la scurt timp după inițierea sau modificarea tratamentului antipsihotic, inclusiv a tratamentului cu brexpiprazol (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu medicamente antipsihotice trebuie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Tulburări cardiovasculare

Brexpiprazolul nu a fost evaluat la pacienții cu istoric de infarct miocardic/boală cardiacă ischemică sau boli cardiovasculare clinic semnificative, întrucât acești pacienți au fost excluși din studiile clinice.

Brexpiprazolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute (istoric de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau anomalii ale conducerii cardiace), boală cerebrovasculară, afecțiuni/condiții care ar predispune pacienții la hipotensiune arterială (deshidratare, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive) sau la hipertensiune arterială (inclusiv cu evoluție accelerată sau malignă).

Prelungirea intervalului QT

La pacienții tratați cu antipsihotice poate să apară prelungirea intervalului QT. În cadrul studiilor clinice au fost raportate numai câteva cazuri non-grave de prelungire a intervalului QT, ca urmare a administrării de brexpiprazol. Brexpiprazolul trebuie prescris cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute, istoric familial de prelungire a intervalului QT, dezechilibru electrolitic sau în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente despre care se crede că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Tromboembolie venoasă

Au fost raportate cazuri de tromboembolie venoasă (TEV) în asociere cu administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc

dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu brexpiprazol și trebuie luate măsuri de prevenție.

Hipotensiune arterială ortostatică și sincopă

Reacțiile adverse legate de hipotensiunea arterială ortostatică pot include amețală, senzație de leșin și tahicardie. În general, aceste riscuri sunt mai mari la începutul tratamentului cu antipsihotice și în timpul creșterii dozei. Printre pacienții cu risc crescut de apariție a acestor reacții adverse (de exemplu, vârstnicii) sau cu risc crescut de a dezvolta complicații din cauza hipotensiunii arteriale se numără cei cu deshidratare, hipovolemie, tratament cu medicamente antihipertensive, istoric de boli cardiovasculare (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, ischemie sau tulburări de conducere), istoric de boli cerebrovasculare și pacienții fără tratament anterior cu antipsihotice. La acești pacienți, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică și o ajustare mai lentă a dozei și trebuie monitorizate semnele vitale în ortostatism (vezi pct. 4.2).

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Un complex de simptome cu potențial letal, denumit sindrom neuroleptic malign (SNM), a fost raportat în asociere cu tratamentul antipsihotic, inclusiv cu brexpiprazolul (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice ale SNM sunt: febră cu valori foarte mari, rigiditate musculară, status mental modificat și dovezi de distonie neurovegetativă (puls sau tensiune arterială neregulate, tahicardie, diaforeză și aritmie cardiacă). Semnele suplimentare pot include valori crescute ale creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă un pacient manifestă semne și simptome care ridică suspiciunea de SNM sau prezintă febră mare fără o cauză evidentă, fără alte manifestări clinice de SNM, administrarea brexpiprazolului trebuie încetată imediat.

Simptome extrapiramidale (SEP)

Simptomele extrapiramidale (inclusiv distonia acută) reprezintă efecte cunoscute ale clasei antipsihoticelor. Brexpiprazolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu istoric cunoscut de SEP.

Diskinezie tardivă

La pacienții tratați cu antipsihotice poate să apară un sindrom cu mișcări diskinetice, involuntare, potențial ireversibile. Deși prevalența sindromului pare să fie cea mai mare în rândul persoanelor vârstnice, mai ales al femeilor vârstnice, este imposibil să ne bazăm pe estimările prevalenței pentru a prognoza, la începutul tratamentului cu antipsihotice, care pacienți ar putea să dezvolte sindromul. Dacă un pacient tratat cu brexpiprazol manifestă semne și simptome de diskinezie tardivă, trebuie să se ia în considerare reducerea dozei sau încetarea tratamentului. Aceste simptome se pot agrava temporar sau pot apărea chiar și după încetarea tratamentului.

Reacții adverse cerebrovasculare

În studiile controlate cu placebo efectuate cu anumite antipsihotice la pacienți vârstnici cu demență, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse cerebrovasculare (accidente cerebrovasculare și accidente ischemice tranzitorii), inclusiv decese, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo.

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată cu demență

Nu au fost efectuate studii privind administrarea brexpiprazolului la pacienți vârstnici cu demență și nu se recomandă pentru tratamentul pacienților vârstnici cu demență, din cauza unui risc crescut de mortalitate generală.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice a fost raportată hiperglicemie, în unele cazuri extremă și asociată cu cetoacidoză sau comă hiperosmolară sau deces. Factorii de risc care pot predispuce pacienții la complicații severe includ obezitatea și istoricul familial de diabet.

Pacienții tratați cu orice antipsihotice, inclusiv brexpiprazol, trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (cum sunt polidipsia, poliuria, polifagia și senzația de slăbiciune). Concentrațiile plasmatice ale glucozei în condiții de repaus alimentar trebuie evaluate înainte sau la scurt timp după inițierea tratamentului cu antipsihotice. În timpul tratamentului pe termen lung, concentrațiile plasmatice ale glucozei trebuie monitorizate periodic pentru a se depista o

eventuală agravare a controlului glicemic.

Creștere în greutate și dislipidemie

Antipsihoticele, inclusiv brexpiprazolul, au fost asociate cu modificări metabolice, inclusiv creștere în greutate și dislipidemie. A fost observată o frecvență crescută a creșterii în greutate odată cu creșterea duratei tratamentului cu brexpiprazol (vezi pct. 4.8). La începutul tratamentului, trebuie evaluat profilul lipidic. La momentul inițial și în timpul tratamentului, se recomandă monitorizarea clinică a greutății și a profilului lipidic.

Convulsii

Ca și în cazul altor antipsihotice, brexpiprazolul trebuie utilizat cu prudență de către pacienții cu istoric de tulburări convulsive sau alte afecțiuni care au potențialul de a scădea pragul convulsiv. Au fost raportate convulsii în timpul utilizării brexpiprazolului (vezi pct. 4.8).

Reglarea temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura corporală internă a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă prudență adecvată în prescrierea de brexpiprazol la pacienți care umează să fie supuși unor condiții ce pot contribui la creșterea temperaturii corporale interne, precum exerciții fizice intense, expunere la temperaturi înalte extreme, administrare concomitentă de medicamente cu acțiune anticolinergică sau deshidratare.

Disfagie

Dismotilitatea esofagiană și aspirația esofagiană au fost asociate cu utilizarea medicamentelor antipsihotice. Brexpiprazolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc de pneumonie de aspirație.

Tulburări de control al impulsurilor

La pacienții tratați cu brexpiprazol au fost raportate tulburări de control al impulsurilor, inclusiv joc patologic de noroc. Pacienții pot prezenta impulsuri crescute, în special pentru jocul de noroc, și incapacitatea de a controla aceste impulsuri în timpul administrării de brexpiprazol. Alte impulsuri raportate includ: comportamente sexuale compulsive, comportament de cumpărături compulsiv, hiperfagie și alte comportamente impulsive și compulsive. Pacienții cu istoric de tulburări de control al impulsurilor pot prezenta risc crescut și trebuie să fie atent monitorizați. Întrucât este posibil ca pacienții să nu recunoască aceste comportamente ca fiind anormale, este important ca medicii prescriptori să întrebe pacienții sau persoanele care au grijă de pacienți în mod specific despre apariția de noi tulburări de control al impulsurilor sau alte comportamente compulsive noi sau exacerbarea celor existente pe durata tratamentului cu brexpiprazol. Trebuie menționat că simptomele legate de controlul impulsurilor pot fi asociate cu afecțiunea de fond; cu toate acestea, în unele cazuri s-a raportat încetarea impulsurilor la reducerea dozei sau la oprirea administrării medicamentului. Comportamentele compulsive pot determina vătămarea pacientului și a altor persoane, dacă nu sunt recunoscute (vezi pct. 4.8). Se va lua în considerare reducerea dozei sau oprirea administrării medicamentului dacă un pacient dezvoltă astfel de impulsuri în timpul utilizării de brexpiprazol (vezi pct. 4.8).

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

Leucopenia, neutropenia și agranulocitoza (inclusiv cazuri letale) au fost raportate în timpul tratamentului cu medicamente antipsihotice. Factorii de risc posibili pentru leucopenie/neutropenie includ numărul de leucocite (WBC) scăzut preexistent și istoricul de leucopenie/neutropenie indusă de medicamente. Pacienții cu WBC scăzut preexistent sau cu istoric de leucopenie/neutropenie indusă de medicamente trebuie să efectueze periodic hemoleucograma completă (CBC) în primele luni de tratament și administrarea de brexpiprazol trebuie încetată la primul semn de scădere a WBC, în lipsa altor factori cauzatori. Pacienții cu neutropenie trebuie să fie atent monitorizați pentru febră sau alte simptome sau semne de infecție și trebuie tratați imediat dacă apar astfel de simptome sau semne. La pacienții cu neutropenie severă (numărul absolut de neutrofile $< 1\,000/\text{mm}^3$) trebuie să se oprească administrarea brexpiprazolului și se va monitoriza valoarea WBC până la recuperare.

Prolactină

Brexpiprazolul poate crește valorile prolactinei. Creșterile asociate tratamentului cu brexpiprazol sunt

în general ușoare și pot scădea în timpul administrării, însă în cazuri cu frecvență redusă, efectul poate persista pe perioada administrării (vezi pct. 4.8).

Lactoză

RXULTI comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Brexpiprazolul este metabolizat predominant de către enzimele CYP3A4 și CYP2D6.

Potențialul altor medicamente de a influența efectul brexpiprazolului

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a ketoconazolului (200 mg de două ori pe zi timp de 7 zile), un inhibitor puternic al CYP3A4, cu o doză unică de brexpiprazol 2 mg administrată oral a crescut valoarea ASC a brexpiprazolului cu 97 % și nu a modificat valoarea C_{max} . Pe baza rezultatelor studiilor privind interacțiunile, se recomandă scăderea dozei de brexpiprazol la jumătate atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, ritonavir și claritromicină).

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a rifampicinei (600 mg de două ori pe zi timp de 12 zile), un inductor puternic al CYP3A4, cu o doză unică de brexpiprazol 4 mg administrată oral a dus la o scădere de aproximativ 31 % a valorii C_{max} și, respectiv, de aproximativ 73 % a valorii ASC asociate brexpiprazolului. Dacă brexpiprazolul se utilizează concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepina, fenobarbitalul, rifampicina, sunătoarea), doza zilnică totală necesară de brexpiprazol crește cu un factor de aproximativ trei ori doza zilnică recomandată. Administrarea de brexpiprazol o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inductori CYP3A4 determină fluctuații mari între concentrațiile plasmatice maximă și minimă (vezi pct. 4.2).

Inhibitori ai CYP2D6

Administrarea concomitentă a chinidinei (324 mg/zi timp de 7 zile), un inhibitor puternic al CYP2D6 cu o doză unică de brexpiprazol 2 mg administrată oral, a crescut valoarea ASC a brexpiprazolului cu 94 % și nu a modificat valoarea C_{max} . Pe baza rezultatelor studiilor privind interacțiunile, se recomandă scăderea dozei de brexpiprazol la jumătate atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2D6 (chinidină, paroxetină și fluoxetină).

Pe baza estimărilor obținute în urma analizei farmacocinetice populaționale, se așteaptă ca pacienții cu metabolizare extensivă pe calea CYP2D6 cărora li se administrează atât inhibitori ai CYP3A4, cât și inhibitori ai CYP2D6 sau pacienții cu metabolizare lentă pe calea CYP2D6 cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 să prezinte o creștere de aproximativ 4 ori până la 5 ori a concentrațiilor plasmatice de brexpiprazol și se recomandă scăderea dozei la un sfert din doza recomandată pentru acești subiecți (vezi pct. 4.2).

Potențialul brexpiprazolului de a influența efectele altor medicamente

Pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, este improbabil ca brexpiprazolul să cauzeze interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative cu medicamentele metabolizate cu ajutorul enzimelor citocromului P450. Brexpiprazolul nu modifică absorbția medicamentelor care sunt substraturi ale transportorului proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP) și ale transportorului glicoproteinei P (gp-P).

Dacă brexpiprazolul se administrează concomitent cu medicamente despre care se știe că determină prelungirea intervalului QT (de exemplu, moxifloxacină) sau dezechilibrul electrolitic (de exemplu, diuretice cum sunt furosemidul, bendroflumetiazida), este necesară prudența.

Dacă brexpiprazolul se administrează concomitent cu medicamente despre care se știe că cresc valorile creatinfosfokinazei (CPK) de exemplu, statine cum este simvastatina, trebuie luat în considerare posibilul efect cumulat cu creșterea CPK indusă de brexpiprazol.

Interacțiuni farmacodinamice

Momentan nu sunt disponibile informații despre interacțiunile farmacodinamice ale brexpiprazolului. Este necesară prudență la prescrierea concomitentă a altor medicamente. Date fiind efectele principale asupra sistemului nervos central (SNC) ale brexpiprazolului, este necesară prudență la administrarea acestuia în combinație cu alcool sau concomitent cu alte medicamente cu efecte asupra SNC care au reacții adverse suprapuse, de exemplu, opiacee cum sunt codeina sau morfina (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea brexpiprazolului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Brexpiprazolul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nou-născuții expuși la antipsihotice, incluzând brexpiprazol, în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de apariție a reacțiilor adverse după naștere, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de abstenență, a căror severitate și durată poate varia. Au fost raportate agitație, hipertonicie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie și tulburări de alimentație. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă brexpiprazolul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția brexpiprazolului și metaboliților acestuia în lapte la șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu brexpiprazol având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost evaluate efectele brexpiprazolului asupra fertilității la om. Studiile la animale au evidențiat scăderea fertilității la femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brexpiprazolul are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje din cauza efectelor potențiale asupra sistemului nervos, cum sunt sedarea și amețeala, care reprezintă reacții adverse frecvente la medicament (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) observate cel mai frecvent la adulți au fost acatizia (5,6 %) și creșterea în greutate (3,9 %), iar la adolescenți au fost greața (6,4%), somnolența (4,5%) și acatizia (3,6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Incidențele reacțiilor adverse la medicament asociate cu terapia cu brexpiprazol sunt prezentate mai

jos sub formă de tabel. Tabelul se bazează pe reacțiile adverse raportate în studiile clinice de fază 2 și 3 pe termen scurt la adulți, controlate cu placebo, cu doze terapeutice relevante (2 mg până la 4 mg) și studii clinice pediatrice de fază 3 pe termen scurt, controlate cu placebo, cu doze terapeutice relevante (1 mg până la 4 mg).

Toate reacțiile adverse la medicament sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Erupție cutanată tranzitorie	Angioedem Urticarie Tumefacție facială	
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate		
Tulburări psihice			Tentativă de suicid Ideatie suicidară	Joc patologic de noroc Comportament impulsiv Hiperfagie Comportament de cumpărături compulsiv Comportament sexual compulsiv
Tulburări ale sistemului nervos		Acatizie Amețeală Tremor Sedare Somnolență ¹	Parkinsonism	Convulsii Sindrom neuroleptic malign (SNM)
Tulburări cardiace				Interval QT prelungit la electrocardiogramă
Tulburări vasculare			Tromboembolie venoasă (inclusiv embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă) Hipotensiune arterială ortostatică	

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree Greață Durere abdominală superioară	Carii dentare Flatulență	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie Durere la nivelul extremităților	Mialgie	Rabdomioliză
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				Sindromul abstinentei neonatale (vezi pct. 4.6)
Investigații diagnostice	Concentrație sanguină de prolactină crescută ²	Concentrație sanguină de creatinfosfokinază crescută	Tensiune arterială crescută Concentrație sanguină de trigliceride crescută Concentrație crescută a enzimelor hepatice	

¹ Include și sedarea și hipersomnia

² Clasificarea concentrației sanguine de prolactină crescute se bazează pe criteriile potențial relevante clinic (PRC), cu valori > 1 × limita superioară a valorilor normale (LSVN).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Adulți

Simptome extrapiramidale (SEP)

Acatizia a fost cea mai frecvent raportată RAM asociată cu SEP în grupul tratat cu brexpiprazol 2 mg/zi până la 4 mg/zi (5,6 %), comparativ cu 4,5 % în grupul la care s-a administrat placebo, urmată de tremor (2,7 %), comparativ cu 1,2 % în grupul la care s-a administrat placebo.

Incidențele altor RAM asociate cu SEP raportate în studiile controlate, pe termen scurt, sunt diskinezia (0,4 %), tulburările extrapiramidale (1,8 %) și parkinsonismul (0,4 %). Vezi pct. 4.4.

Acatizie

Pe baza studiilor cu doză fixă, pare să existe o relație doză-răspuns pentru acatizie la pacienții tratați cu brexpiprazol, frecvența crescând odată cu creșterea dozei. Incidența acatiziei în grupurile tratate cu brexpiprazol 1 mg/zi, 2 mg/zi și 4 mg/zi a fost de 3,0 %, 4,6 % și, respectiv, 6,5 %, comparativ cu 5,2 % din subiecți în grupul la care s-a administrat placebo.

Incidența acatiziei în studiile pe termen scurt controlate (5,4 %) a fost similară cu incidența în studiile pe termen lung în regim deschis (5,7 %).

Comportament suicidar

În studiile clinice controlate, pe termen scurt, evenimentele adverse cauzate de tratament (EACT) asociate cu comportamentul suicidar au fost raportate pentru 8 subiecți (0,5 %, 2 evenimente grave, unul ducând la încetarea tratamentului) din grupul tratat cu brexpiprazol și la 3 subiecți (0,4 %, niciun eveniment grav) din grupul la care s-a administrat placebo. În studiile pe termen lung, în regim deschis, au fost raportate EACT asociate cu comportamentul suicidar la 23 subiecți (1,6 %). Per ansamblu, în programul de dezvoltare clinică a brexpiprazolului pentru schizofrenie, a survenit un deces prin suicid, dar acesta nu a fost considerat de către investigator a fi asociat cu medicamentul. Au fost raportate cazuri spontane de suicid și tentativă de suicid după punerea pe piață. Vezi pct. 4.4.

Prelungirea intervalului QT

În studiile pe termen scurt controlate, efectuate cu brexpiprazol, au fost raportate 3 EACT asociate cu prelungirea intervalului QT în grupul tratat cu 2 mg până la 4 mg (0,3 %), comparativ cu 3 EACT (0,5 %) raportate la subiecții la care s-a administrat placebo. Incidența EACT în studiile pe termen lung a fost similară cu cea din studiile pe termen scurt.

Efectele brexpiprazolului, administrat în doze terapeutice (4 mg) și supraterapeutice (12 mg), asupra intervalului QT au fost evaluate la subiecții cu schizofrenie sau tulburări schizoafective într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo și martor pozitiv (moxifloxacină), cu grupuri paralele. Analizele efectuate la subgrupurile din acest studiu au sugerat faptul că prelungirea intervalului QT_c a fost mai mare la subiecții de sex feminin decât la cei de sex masculin (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1).

Creștere în greutate

În studiile pe termen scurt controlate, procentajul de subiecți cu creștere în greutate clinic semnificativă (creștere ≥ 7 % a greutății corporale față de momentul inițial) a fost de 9,1 % în grupul tratat cu brexpiprazol 2 mg/zi până la 4 mg/zi, comparativ cu 3,8 % în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiul pe termen lung în regim deschis, procentajul de subiecți cu creștere în greutate clinic semnificativă (creștere ≥ 7 % a greutății corporale) la orice vizită a fost de 20,7 % și 0,4 % din subiecți au încetat tratamentul din cauza creșterii în greutate. În cazul subiecților care au prezentat o creștere în greutate de ≥ 7 % față de momentul inițial, greutatea a crescut în timp, cu o medie de creștere în greutate de până la 10,2 kg în săptămâna 52. Modificarea medie a greutății corporale, generală pentru grupul tratat cu brexpiprazol în cadrul studiului deschis, pe termen lung, a fost de 2,1 kg în săptămâna 52. Vezi pct. 4.4.

Prolactină

Incidența concentrației sanguine de prolactină crescute a fost de 0,9 % în grupul tratat cu brexpiprazol 2 mg până la 4 mg, comparativ cu 0,5 % în grupul la care s-a administrat placebo în studiile pe termen scurt controlate. La femei s-a observat o frecvență a prolactinei crescute mai mare (1,5 % comparativ cu 0,60 %) decât la bărbați, în studiile pe termen scurt. În plus, frecvența prolactinei crescute $> 1 \times \text{LSVN}$ în grupul tratat cu brexpiprazol 2 mg până la 4 mg a fost de 13,7 % la femei, comparativ cu 6,4 % în grupul la care s-a administrat placebo și de 11,1 % la bărbați, comparativ cu 10,3 % în grupul la care s-a administrat placebo. Vezi pct. 4.4.

Sindrom neuroleptic malign

Un complex de simptome cu potențial letal, denumit sindrom neuroleptic malign (SNM), a fost raportat în asociere cu brexpiprazolul (vezi pct. 4.4).

Greață

Pentru greață, incidența în grupul tratat cu brexpiprazol 2 g până la 4 mg a fost de 2,3 % per total în studiile controlate pe termen scurt, comparativ cu 2,0 % în grupul la care s-a administrat placebo. Pentru vărsături, aceste incidențe au fost de 1,0 % în grupul tratat cu brexpiprazol, comparativ cu 1,2 % în grupul la care s-a administrat placebo.

În ceea ce privește diferențierea pe sexe, au fost observate frecvențe mai crescute pentru greață (4,8 % față de 2,8 %) și vărsături (4,6 % față de 1,4 %) la femei, comparativ cu bărbații, în rândul subiecților

tratați cu brexpiprazol în studiile pe termen scurt. Referitor la subiecții la care s-a administrat placebo: frecvența pentru greață a fost de 2,8 % pentru bărbați, față de 3,2 % pentru femei, în timp ce frecvența pentru vărsături a fost 3,0 % pentru bărbați, față de 2,6 % pentru femei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste cu schizofrenie

Se estimează ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți să fie similare cu cele la adulți.

Simptome extrapiramidale (SEP)

În studiile pe termen scurt, acatizia a fost cea mai frecvent raportată RAM asociată cu SEP în grupul tratat cu brexpiprazol 1 mg/zi până la 4 mg/zi (3,6%), comparativ cu 2,9% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidențele altor RAM asociate cu SEP raportate în studiile pe termen scurt controlate la copii și adolescenți au fost rigiditatea musculară (0,9%), hipokinezia (0,9%) și tremorul (0,9%).

Acatizia

Incidența acatiziei la subiecții copii și adolescenți tratați cu brexpiprazol într-un studiu randomizat în regim dublu-orb, pe termen scurt, a fost de 3,6% față de 2,9% pentru subiecții tratați cu placebo. Incidența acatiziei în studiul deschis pe termen lung aflat în desfășurare a fost de 5,1%. Vezi pct. 4.4.

Comportament suicidar

Într-un studiu controlat, pe termen scurt, un EACT de comportament suicidar a fost raportat la 1 subiect (0,9%, eveniment non-grav) din grupul de tratament cu brexpiprazol și niciunul din grupul cu placebo. Într-un studiu pe termen lung, în regim deschis, au fost raportate EACT de comportament suicidar la 8 subiecți (2,7%). Vezi pct. 4.4.

Prelungirea intervalului QT

Nu au fost raportate EACT asociate cu prelungirea intervalului QT în studiile pentru schizofrenie la adolescenți. Profilul de siguranță observat la populația adolescentă este considerat a fi similar cu cel observat la populația adultă (vezi pct. 4.4).

Creștere în greutate

Într-un studiu controlat pe termen scurt, procentajul de subiecți cu creștere în greutate clinic semnificativă (creștere $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițial) a fost de 8,2% în grupul tratat cu brexpiprazol, comparativ cu 4,9% în grupul la care s-a administrat placebo. Creșterea medie a greutății de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 0,8 kg la subiecții tratați cu brexpiprazol și de 0,0 kg la cei tratați cu placebo. Pentru a ajusta pentru creșterea normală, au fost derivate scorurile z (măsurate în abateri standard [AS]), care se normalizează pentru creșterea naturală a copiilor și adolescenților prin comparații cu standardele populației alocate în funcție de vârstă și sex. O modificare a scorului z $< 0,5$ AS este considerată nesemnificativă din punct de vedere clinic. În acest studiu, nu a fost observată nicio modificare a scorului z mediu de la momentul inițial până la ultima vizită la grupurile tratate cu brexpiprazol și placebo. 4,5% dintre subiecții tratați cu brexpiprazol și 3,9% dintre subiecții cărora li sa administrat placebo au avut o creștere a scorului z al greutății corporale ajustate în funcție de vârstă și sex de cel puțin 0,5 AS față de valoarea inițială. EACT de creștere în greutate au fost raportate la 1,7% dintre toți pacienții din grupul cu brexpiprazol, comparativ cu 3,4% din grupul cu placebo. Vezi pct. 4.4.

În studiul pe termen lung în regim deschis, procentajul de subiecți cu creștere în greutate clinic semnificativă (creștere $\geq 7\%$ a greutății corporale față de momentul inițial) la orice vizită a fost de 44,6 % în grupul tratat cu brexpiprazol. Modificarea medie a scorului z de la momentul inițial până la ultima vizită a fost de 0,10 AS pentru greutatea corporală, în timp ce 20% dintre pacienți au înregistrat o creștere a scorului z al greutății corporale ajustate în funcție de vârstă și sex de cel puțin 0,5 AS față de valoarea inițială. EACT legate de creșterea în greutate au fost observate la 11,5% dintre subiecți, în timp ce alte EACT legate de creșterea în greutate, cum ar fi creșterea IMC și circumferința taliei, au fost fiecare raportate pentru fiecare subiect.

Prolactină

În studiul pe termen scurt, nu au fost raportate evenimente adverse cauzate de tratament asociate cu creșterea prolactinei. Frecvența prolactinei crescute $> 1 \times \text{LSN}$ în grupul tratat cu brexpiprazol 2 mg până la 4 mg a fost de 26,8% la femei, comparativ cu 6,3% în grupul la care s-a administrat placebo și de 24,5% la bărbați, comparativ cu 6% în grupul la care s-a administrat placebo. În studiile pe termen lung, 1,7% dintre subiecți au raportat EACT de prolactină serică crescută și 0,7% subiecți au raportat EACT de hiperprolactinemie. Vezi pct. 4.4.

Sindrom neuroleptic malign

Nu au fost raportate EACT legate de sindrom neuroleptic malign (SNM) în studiile cu schizofrenie la adolescenți. Profilul de siguranță observat la populația adolescentă este considerat a fi similar cu cel observat la populația adultă (vezi pct. 4.4).

Greață

EACT de greață au fost raportate în studiile pentru schizofrenie la adolescenți. Profilul de siguranță observat la populația adolescentă este considerat a fi similar cu cel observat la populația adultă.

Somnolență, inclusiv sedare și hipersomnie

În studiile pe termen scurt, incidența EACT legate de somnolență (sedare, somnolență, hipersomnie) a fost de 7,3% în grupul tratat cu brexpiprazol 2-4 mg, comparativ cu 6,7% în grupul placebo. Într-un studiu în regim deschis pe termen lung, incidența EACT legate de somnolență (sedare, somnolență, hipersomnie) a fost de 11,9%. Aceste EACT au fost de severitate ușoară până la moderată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Lavajul gastric și tratamentul cu un medicament emetic pot fi utile imediat după supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie efectuată o electrocardiogramă și, dacă există o prelungire a intervalului QT, trebuie începută monitorizarea cardiacă.

În caz contrar, abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se axeze pe terapia de susținere, menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenare și ventilare și controlarea simptomelor. Supravegherea medicală atentă și monitorizarea atentă trebuie continuate până la recuperarea clinică a pacientului.

Cărbunele activ și sorbitolul (50 g/240 ml) administrate pe cale orală la o oră după ingerarea unei doze de brexpiprazol 2 mg au scăzut valorile $C_{\max}$ și ASC ale brexpiprazolului cu aproximativ 5 % până la 23 % și, respectiv, cu 31 % până la 39 %. Cu toate acestea, nu sunt disponibile informații suficiente privind potențialul terapeutic al cărbunelui activ în tratarea supradozajului cu brexpiprazol.

Deși nu există informații despre efectul hemodializei în tratamentul unui supradozaj cu brexpiprazol, este improbabil ca aceasta să fie utilă în abordarea terapeutică a supradozajului, întrucât brexpiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC N05AX16

Mecanism de acțiune

Brexpiprazolul este un medicament antipsihotic atipic. Se crede că farmacologia brexpiprazolului este mediată de o activitate de modulare la nivelul sistemelor care produc serotonina și dopamina, care combină activitatea antagonistă parțială la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT_{1A} și dopaminergici D₂ cu activitatea antagonistă la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT_{2A} cu afinități ridicate similare la nivelul tuturor acestor receptori (K_i: 0,1 nM până la 0,5 nM). Brexpiprazolul are, de asemenea, activitate antagonistă la nivelul receptorilor noradrenergici α_{1B/2C} cu afinitate în același interval K_i sub-nanomolar (K_i: 0,2 nM până la 0,6 nM).

Efecte farmacodinamice

Influențele variației genetice asupra răspunsurilor farmacodinamice la brexpiprazol nu au fost investigate.

Efecte asupra intervalului QT

Efectele brexpiprazolului asupra intervalului QT au fost evaluate la pacienți cu schizofrenie sau tulburări schizoafective. În cadrul analizei globale, brexpiprazolul nu a prelungit intervalul QT_c la un nivel clinic relevant după administrarea unor doze terapeutice și supratераutice (4 mg/zi; n = 62 sau 12 mg/zi; n = 53) și nu s-a observat nicio corelație între concentrațiile plasmatice de brexpiprazol și prelungirea intervalului QT_c.

Analizele efectuate la subgrupurile din studiul aprofundat referitor la intervalul QT_c au sugerat că prelungirea intervalului QT_c a fost mai mare la subiecții de sex feminin, decât la cei de sex masculin. În grupul tratat cu brexpiprazol 4 mg/zi, modificarea medie maximă față de momentul inițial, ajustată față de placebo, a intervalului QT_{cl} a fost de 5,2 ms (Î 90 %: 1,5, 8,9) la bărbați (n = 48) și de 15,0 ms (Î 90 %: 7,7, 22,3) la femei (n = 14), la 6 ore după administrarea dozei. În grupul tratat cu brexpiprazol 12 mg/zi, modificarea medie maximă față de momentul inițial, ajustată față de placebo, a intervalului QT_{cl} a fost de 2,9 ms (Î 90 %: -1,2, 6,9) la bărbați (n = 40) la 12 ore după administrarea dozei și de 10,4 ms (Î 90 %: 2,7, 18,2) la femei (n = 13) la 24 ore după administrarea dozei. Numărul de subiecți de sex feminin mai mic decât cel de subiecți de sex masculin înrolați în studiu nu permite concluzii definitive.

Eficacitate clinică

Adulți:

Eficacitatea și siguranța brexpiprazolului în tratamentul adulților cu schizofrenie au fost studiate în două studii clinice multinaționale și unul regional (Japonia), cu durata de 6 săptămâni, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo și cu doză fixă (studiile 1 până la 3), un studiu clinic multinațional cu durata de 6 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu referință activă (quetiapină), cu doză flexibilă (studiul 4), și un studiu de menținere multinațional, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni (studiul 5). Studiile au inclus 2690 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 65 de ani.

În studiile 1, 2 și 3, doza de brexpiprazol a fost ajustată așa cum este descris la pct. 4.2, cu 1 mg timp de 4 zile, urmat de 2 mg în zilele 5 până la 7. În ziua 8, doza a fost crescută la 4 mg pentru anumite grupuri de tratament.

Studiile pe termen scurt

În cele trei studii cu doză fixă, pe termen scurt (studiile 1, 2 și 3), subiecții au fost randomizați pentru tratamentul cu brexpiprazol 2 mg o dată pe zi, brexpiprazol 4 mg o dată pe zi sau administrare de placebo.

Studiul 4 a evaluat eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea brexpiprazolului într-un interval de doze flexibile între 2 mg/zi și 4 mg/zi comparativ cu administrarea de quetiapină cu eliberare prelungită (EP) în doze de 400 mg până la 800 mg utilizată pentru sensibilitatea analizei. În studiile pe termen

scurt, criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost definit ca modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 6 a scorurilor totale pe Scala de sindrom pozitiv și negativ (PANSS), un chestionar cu mai multe elemente, compus din cinci factori, pentru evaluarea simptomelor pozitive, a simptomelor negative, a gândurilor dezorganizate, a ostilității/agitației necontrolate și a anxietății/depresiei.

Criteriul final secundar cheie de evaluare în studiile 1, 2 și 4 a fost Impresia clinică globală a severității (CGI-S) privind schizofrenia, o evaluare cu 7 puncte a severității bolii, administrată de către clinician. CGI-S a fost, de asemenea, evaluată în studiile 3 și 5 ca un criteriu final secundar de evaluare.

Efectele brexpiprazolului au fost studiate și pentru alte criterii finale secundare de evaluare prestabilite: aspectele specifice ale simptomelor schizofreniei (scorul Subscalei simptomelor pozitive PANSS, scorul Subscalei simptomelor negative PANSS, scorul PANSS pe scala agitației, factorii PANSS Marder pozitivi și negativi, gândurile dezorganizate, ostilitatea/agitația necontrolate și anxietatea/depresia) și analiza răspunsului (definită ca îmbunătățirea de 30 % a scorului total pe scala PANSS față de momentul inițial sau un scor CGI-I egal cu 1 [foarte mult ameliorat] sau 2 [mult ameliorat]).

Eficacitatea a fost demonstrată în studiul 1 atât pentru brexpiprazol 2 mg/zi, cât și pentru brexpiprazol 4 mg/zi și a fost replicată în studiul 2 numai pentru brexpiprazol 4 mg/zi și în studiul 3 numai pentru brexpiprazol 2 mg/zi.

În studiul 4 cu doză flexibilă, în săptămâna 6, subiecții din grupul de tratament cu brexpiprazol au prezentat îmbunătățiri mai mari ale scorului total pe scala PANSS decât subiecții din grupul la care s-a administrat placebo, deși diferența în săptămâna 6 nu a atins pragul de semnificație statistică pentru analiza primară a eficacității ($p = 0,0560$; vezi tabelul 2). În același studiu, referința activă, quetiapina EP, adăugată numai pentru sensibilitatea analizei, a fost separată de placebo.

Tabelul 2: Rezultatele primare de eficacitate ale studiilor cu durata de 6 săptămâni cu privire la schizofrenie

Studiu	Grup de tratament	n	Indicator primar al eficacității: PANSS			
			Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea CMMP față de momentul inițial (ES)	Diferența medie CMMP ^{a, b} (Î 95 %)	Valoarea p
1	Brexpiprazol (2 mg/zi)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/zi)*	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/zi)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/zi)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/zi)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/zi)	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)	--	--

Studiu	Grup de tratament	n	Indicator primar al eficacității: PANSS			
			Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea CMMP față de momentul inițial (ES)	Diferența medie CMMP ^{a, b} (Î 95 %)	Valoarea p
4	Brexpiprazol (2 mg/zi până la 4 mg/zi)	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)	--	--

AS Abatere standard

ES Eroare standard

Media CMMP Media conform celor mai mici pătrate

Î Interval de încredere

* Tratament superior în mod semnificativ statistic față de placebo

a Diferența (brexpiprazol minus placebo) în modificarea mediei conform celor mai mici pătrate de la momentul inițial la săptămâna 6

b Diferența medie CMMP, Î 95% și valorile p pentru studiile individuale au fost derivate dintr-o analiză cu model mixt și măsurători repetate (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) după cum urmează: efecte fixe ale centrului, tratamentului, vizitei și interacțiunii tratament-vizită, cu momentul inițial și interacțiunea vizită-moment inițial drept covariabile. A fost utilizată structura matricei nestructurate de varianță-covarianță.

Analiza statistică primară a fost efectuată utilizând un model MMRM cu imputare bazată pe prezumția lipsei aleatorii a datelor (*Missing At Random*, MAR). Rezultatele unei analize de sensibilitate utilizând placebo, bazată pe imputări multiple (*Placebo based Multiple Imputation*, PMI) au fost conforme cu cele ale analizei primare.

Rezultatele în ceea ce privește criteriul final secundar de evaluare (cheie) și criteriile finale suplimentare de evaluare au susținut criteriul final principal de evaluare.

În studiul 1, în săptămâna 6 s-a observat de asemenea o îmbunătățire mai mare semnificativă statistic a scorului CGI-S, măsura criteriului final secundar cheie de evaluare a eficacității, pentru grupurile tratate cu dozele de 2 mg/zi și 4 mg/zi, comparativ cu grupurile la care s-a administrat placebo. Din cauza ierarhiei de testare, îmbunătățirea mai mare prezentă la grupurile tratate cu dozele de 2 mg/zi și 4 mg/zi a scorului CGI-S poate fi considerată relevantă numai pentru studiile 2, 3 și 4 (vezi tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultatele secundare cheie de eficacitate ale studiilor cu durata de 6 săptămâni cu privire la schizofrenie

Studiu	Grup de tratament	n	Indicator secundar cheie al eficacității: CGI-S			
			Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea CMMP față de momentul inițial (ES)	Diferența medie CMMP ^a (Î 95 %)	Valoarea p
1	Brexpiprazol (2 mg/zi)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/zi)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/zi)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/zi)*	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)	--	--

Studiu	Grup de tratament	n	Indicator secundar cheie al eficacității: CGI-S			
			Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea CMMP față de momentul inițial (ES)	Diferența medie CMMP ^a (ÎI 95 %)	Valoarea p
3	Brexpiprazol (2 mg/zi)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/zi)	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/zi până la 4 mg/zi) ^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)	--	--

AS Abatere standard

ES Eroare standard

Media CMMP Media conform celor mai mici pătrate

ÎI Interval de încredere

* Tratament superior în mod semnificativ statistic față de placebo

a Diferența (brexpiprazol minus placebo) în modificarea mediei conform celor mai mici pătrate de la momentul inițial la săptămâna 6

b Doză medie de 3,5 mg/zi

Studiul de menținere a eficacității

În studiul 5, un studiu pe termen lung conceput pentru evaluarea menținerii efectului brexpiprazolului prin evaluarea duratei până la recidiva iminentă a schizofreniei, pacienții cu schizofrenie care au răspuns la tratamentul cu brexpiprazol 1 mg/zi până la 4 mg/zi au fost stabiliți timp de 12 săptămâni până la 36 săptămâni, apoi randomizați în regim dublu-orb pentru a continua tratamentul cu doza de stabilizare de brexpiprazol (n = 96) sau pentru a li se administra placebo (n = 104) timp de 52 săptămâni sau până la recidivă.

În analiza primară a duratei până la recidiva iminentă, la pacienții tratați cu brexpiprazol s-a observat o durată semnificativ mai mare până la recidivă, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$). În săptămâna 52, brexpiprazolul (13,5 %) a redus riscul recidivei iminente cu 71 %, comparativ cu placebo (38,5 %). Pe perioada de stabilizare, brexpiprazolul a ameliorat simptomatologia clinică (evaluată pe baza chestionarelor PANSS, CGI-S și CGI-I [extrapolarea rezultatelor ultimei observații (Last Observation Carried Forward – LOCF) prin metoda analizei covarianței – ANCOVA]) și funcționarea (evaluată prin Evaluarea globală a funcționării (GAF) (LOCF ANCOVA). Aceste îmbunătățiri s-au menținut în faza de menținere în regim dublu-orb cu durata de 52 săptămâni la pacienții tratați cu brexpiprazol, în timp ce pacienții randomizați în grupul cu placebo au prezentat o deteriorare a scorurilor PANSS, CGI-S, CGI-I și GAF [extrapolarea rezultatelor ultimei observații (LOCF) prin metoda ANCOVA]). Brexpiprazolul a menținut controlul asupra simptomelor și funcționarea, comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța brexpiprazolului în tratamentul pacienților copii și adolescenți cu schizofrenie au fost studiate în cadrul unui studiu de 6 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb și controlat cu placebo (studiul 6) și în cadrul unui studiu în curs de desfășurare în regim deschis, pe termen lung, de

24 de luni. Studiul pe termen scurt a inclus 110 pacienți randomizați la brexpiprazol, 101 pacienți la aripiprazol pentru sensibilitate la teste și 104 pacienți la placebo, cu o vârstă medie de 15 ani. În studiul pe termen scurt (studiul 6), pacienții au primit fie brexpiprazol 2 până la 4 mg/zi, aripiprazol 10 până la 20 mg/zi sau placebo.

Criteriul final de evaluare principal de eficacitate a fost definit ca fiind modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 6 a scorurilor totale pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS).

Brexpiprazolul 2 până la 4 mg/zi și aripiprazolul au prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea medie față de valoarea inițială a scorului total PANSS.

Analizele intermediare din studiul pe termen lung cu doze flexibile de brexpiprazol de 1 până la 4 mg/zi au indicat o îmbunătățire menținută a simptomelor de la momentul inițial până în luna 24 a scorului total PANSS.

Tabelul 4: Rezultatele primare de eficacitate pentru un studiu cu durata de 6 săptămâni cu privire la schizofrenie la pacienți copii și adolescenți

Studiu	Grup de tratament	n	Indicator primar al eficacității: PANSS			
			Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea mediei CMMP față de momentul inițial (ES)	Diferența medie a CMMP (Î 95%)	Valoarea p
6	Brexpiprazol (2 mg/zi până la 4 mg/zi)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/zi până la 20 mg/zi)	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)	--	--

AS Abatere standard

ES Eroare standard

Media CMMP Media conform celor mai mici pătrate

Î Interval de încredere

* Tratatament superior în mod semnificativ statistic față de placebo

a Diferența (brexpiprazol minus placebo) în modificarea mediei conform celor mai mici pătrate de la momentul inițial la săptămâna 6

b Proba de eficacitate include subiecți tratați care au o evaluare a eficacității la momentul inițial și cel puțin o evaluare a eficacității după momentul inițial pentru scorul total PANSS.

În plus, o analiză farmacocinetică/farmacodinamică a fost considerată utilă pentru compararea datelor privind eficacitatea clinică între adolescenți și adulți cu schizofrenie

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Brexpiprazolul se absoarbe după administrarea comprimatului, atingând concentrații plasmatice maxime în decurs de 4,0 ore de la administrarea în doză unică; biodisponibilitatea orală absolută a formei farmaceutice de comprimat este de 95,1 %. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale brexpiprazolului sunt atinse în 10 zile până la 12 zile de administrare. Administrarea unui comprimat de brexpiprazol 4 mg cu o masă obișnuită bogată în grăsimi nu a influențat semnificativ valorile C_{max} sau ASC ale brexpiprazolului. După administrarea de doze zilnice unice și repetate, expunerea la brexpiprazol (C_{max} și ASC) a crescut proporțional cu doza administrată. Conform studiilor *in vivo*, brexpiprazolul nu este nici substrat, nici inhibitor al transportorilor de eflux, cum ar fi proteina

multidrog rezistentă (MDR) 1, (gp-P) și BCRP.

Distribuție

Volumul de distribuție al brexpiprazolului după administrarea intravenoasă este mare ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), indicând distribuția extravasculară. Brexpiprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (peste 99 %), în principal de albumina serică și $\alpha 1$ -glicoproteina acidă, iar legarea acestuia de proteine nu este afectată de insuficiența renală sau hepatică. Conform rezultatelor obținute în studiile *in vivo*, legarea brexpiprazolului de proteine nu este influențată de warfarină, diazepam și digoxină.

Metabolizare

Conform studiilor *in vitro* privind metabolizarea, care au utilizat citocromul uman recombinant P450, s-a dovedit că metabolizarea brexpiprazolului este mediată în principal de CYP3A4 și CYP2D6, ducând la formarea de metaboliți oxidativi. Conform datelor *in vitro*, brexpiprazolul a evidențiat o inhibare redusă spre inexistentă a altor izoenzyme ale CYP450. *In vivo*, metabolizarea brexpiprazolului este mediată în principal de CYP3A4 și CYP2D6, ducând la formarea de metaboliți oxidativi, cu un singur metabolit, DM-3411, prezent în plasmă cu o expunere plasmatică de peste 10 %.

La starea de echilibru, DM-3411 reprezintă 23,1 % până la 47,7 % din expunerea plasmatică (ASC) la brexpiprazol. Trebuie menționat că studiile preclinice *in vivo* au evidențiat că, la expuneri plasmatică clinic relevante ale brexpiprazolului, expunerile la DM-3411 la nivel cerebral au fost sub limita de detectare. Prin urmare, se consideră că DM-3411 nu contribuie la efectele terapeutice ale brexpiprazolului.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de brexpiprazol radiomarcant cu [^{14}C], aproximativ 24,6 % și 46 % din radioactivitatea administrată a fost recuperată în urină și, respectiv, în materiile fecale. Mai puțin de 1 % brexpiprazol nemodificat s-a excretat în urină și aproximativ 14 % din doza administrată oral a fost recuperată nemodificată în materiile fecale. Clearance-ul oral aparent al unui comprimat de brexpiprazol după administrarea o dată pe zi este de $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/oră/kg}$. După administrarea repetată de brexpiprazol o dată pe zi, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al brexpiprazolului și metabolitului său principal, DM-3411, este de 91,4 ore și respectiv 85,7 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica brexpiprazolului este proporțională cu doza și nu variază în timp după administrarea unei doze unice (0,2 mg până la 8 mg) și de doze repetate (0,5 mg până la 4 mg) o dată pe zi.

Farmacocinetică la grupe speciale de pacienți

Vârstă

După administrarea unei doze unice de brexpiprazol (2 mg), subiecții vârstnici (peste 65 ani) au prezentat o expunere sistemică la brexpiprazol (C_{max} și ASC) similară cu cea a subiecților adulți (18 ani până la 45 ani; vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sex

Evaluarea farmacocinetică a populației a identificat sexul ca fiind o covariabilă semnificativă statistic. Expunerea (ASC) la brexpiprazol a femeilor a fost estimată ca fiind cu 25 % mai mare decât cea a bărbaților (vezi pct. 4.8).

Rasă

Deși nu s-au efectuat studii de farmacocinetică specifice, evaluarea farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe clinic semnificative asociate rasei în farmacocinetica brexpiprazolului.

Genotipul CYP2D6

Evaluarea farmacocinetică populațională evidențiază că persoanele cu metabolizare lentă pe calea CYP2D6 prezintă o expunere cu 47 % mai mare la brexpiprazol, decât persoanele cu metabolizare extensivă pe calea CYP2D6 (vezi pct. 4.2).

Fumat

Conform studiilor *in vitro* care au utilizat enzime hepatice umane, brexpiprazolul nu este un substrat al CYP1A2. Prin urmare, fumatul nu ar trebui să aibă un efect asupra farmacocineticii brexpiprazolului.

Insuficiență renală

La subiecții (n = 10) cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min), valoarea ASC a brexpiprazolului administrat pe cale orală (doză unică de 3 mg), comparativ cu subiecți sănătoși similari, a crescut cu 68 %, în timp ce valoarea C_{max} nu s-a modificat. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei $Cl_{cr} < 60$ ml/minut), doza maximă recomandată se scade la 3 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La subiecții (n = 22) cu diferite grade de insuficiență hepatică (Clasele Child-Pugh A, B și C), valoarea ASC a brexpiprazolului administrat pe cale orală (doză unică de 2 mg), comparativ cu subiecți sănătoși similari, a crescut cu 24 % în cazul insuficienței hepatice ușoare, a crescut cu 60 % în cazul insuficienței hepatice moderate și nu s-a modificat în cazul insuficienței hepatice severe. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Clasele Child-Pugh B și C), doza maximă recomandată se scade la 3 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu de FC cu doze multiple (0,5, 1, 2, 3 sau 4 mg/zi) la 24 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani. Analiza de FC populațională a indicat că expunerea sistemică (C_{max} și ASC) la brexpiprazol la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani) a fost comparabilă cu cea la pacienții adulți în intervalul de doze de la 0,5 la 4 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate în studiile de toxicitate cu doză repetată efectuate la șobolani și maimuțe au fost asociate în principal cu activitatea farmacologică exagerată a brexpiprazolului. Nu s-au putut determina limite de siguranță pe baza valorii ASC_{0-24h} la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 4 mg/zi la șobolanii și maimuțele femele și masculi.

Toxicitate cardiovasculară

În urma administrării orale, brexpiprazolul a scăzut tensiunea arterială și a prelungit intervalul QT într-un studiu de farmacologie privind siguranța la un câine mascul conștient, în studiile de toxicitate cu doză repetată la maimuțe masculi și femele și într-un studiu de toxicitate la câini masculi și femele. Efectul de scădere a tensiunii arteriale al brexpiprazolului este atribuit blocadei anticipate a receptorilor α_1 -adrenergici în vasele sanguine periferice.

Genotoxicitate, carcinogenitate

Brexpiprazolul nu a demonstrat potențial genotoxic în studiile *in vitro* și *in vivo* la expuneri clinic relevante. Brexpiprazolul administrat pe cale orală nu a crescut incidența tumorilor într-un studiu privind carcinogenitatea, cu durata de 2 ani, efectuat la șobolani masculi și femele și la șoareci masculi, la expuneri de până la 4,4 ori și, respectiv, 3,1 ori mai mari decât DMRO. La șoarecii femele, s-a observat o incidență crescută a adenocarcinomului glandei mamare și a carcinomului adenoscuamos și a adenomului lobului anterior al hipofizei la expuneri clinic relevante similare sau chiar mai mici: aceste tumori endocrine mediate de prolactină au fost observate la rozătoare și în cazul administrării altor antipsihotice, iar relevanța clinică a acestora nu este cunoscută.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În urma administrării orale, brexpiprazolul nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi, dar a prelungit diestrul și a scăzut fertilitatea șobolanilor femele la valori ale expunerii similare cu sau chiar mai mici decât cele obținute clinic la DMRO. A fost observată o creștere semnificativă a avorturilor spontane preimplantare la expuneri de 4,1 ori mai mari decât expunerea clinică la DMRO. În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării embriofetale, brexpiprazolul nu a fost teratogen la șobolanii tratați pe cale orală, până la valori de expunere (bazate pe datele obținute de la șobolani femele negestante) similare celor obținute clinic la DMRO. La iepuri, s-au observat malformații vertebrale la 3 fetești din 2 serii de pui la doze maternotoxice de brexpiprazol administrat pe cale orală, corespunzătoare cu o expunere de aproximativ 16,5 ori mai mare decât expunerea clinică la DMRO.

Întârzierea creșterii, a dezvoltării fizice și afectarea viabilității puilor au fost observate la doze maternotoxice într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării pre-/post-natale la șobolani cărora li s-a administrat medicamentul pe cale orală.

În urma administrării orale la femelele de șobolan gestante, s-a demonstrat transferul de brexpiprazol la fetești și prin laptele matern, la concentrații în general comparabile cu cele detectate în sângele matern.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Brexpiprazolul este foarte persistent și foarte bioacumulativ, dar nu este toxic pentru mediu: posibila îmbogățire cu brexpiprazol a lanțurilor trofice terestre poate reprezenta o problemă (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție
Hidroxipropilceluloză
Stearat de magneziu
Apă purificată

Învelișul filmat al comprimatului

Hipromeloză (E 464)
Talc (E 553b)
Dioxid de titan (E 171)

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, roșu, negru)

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, roșu)

RXULTI 1 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben)

RXULTI 2 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, negru)

RXULTI 3 mg comprimate filmate
Oxid de fer (E 172) (roșu, negru)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

RXULTI 0,25 mg și 0,5 mg comprimate filmate

28 comprimate filmate în blistere din aluminiu/PVC.

RXULTI 1 mg comprimate filmate

10, 28 sau 56 comprimate filmate în blistere din aluminiu/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg și 4 mg comprimate filmate

28 sau 56 comprimate filmate în blistere din aluminiu/PVC.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/001 (28 comprimate filmate)

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/002 (28 comprimate filmate)

RXULTI 1 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/003 (10 comprimate filmate)

EU/1/18/1294/004 (28 comprimate filmate)

EU/1/18/1294/008 (56 comprimate filmate)

RXULTI 2 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/005 (28 comprimate filmate)

EU/1/18/1294/009 (56 comprimate filmate)

RXULTI 3 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/006 (28 comprimate filmate)

EU/1/18/1294/010 (56 comprimate filmate)

RXULTI 4 mg comprimate filmate

EU/1/18/1294/007 (28 comprimate filmate)

EU/1/18/1294/011 (56 comprimate filmate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 iulie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

H. Lundbeck A/S
Otteliavej 9
DK 2500 Valby
Danemarca

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1294/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1294/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 1 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 1 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 2 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 2 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 3 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 3 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

RXULTI 4 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RXULTI 4 mg comprimate filmate
brexpiprazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate
RXULTI 0,5 mg comprimate filmate
RXULTI 1 mg comprimate filmate
RXULTI 2 mg comprimate filmate
RXULTI 3 mg comprimate filmate
RXULTI 4 mg comprimate filmate
brexpiprazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este RXULTI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați RXULTI
3. Cum să luați RXULTI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează RXULTI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este RXULTI și pentru ce se utilizează

RXULTI conține substanța activă brexpiprazol, care aparține unei grupe de medicamente numite antipsihotice.

Acesta este utilizat pentru tratamentul schizofreniei la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste – o boală caracterizată prin simptome cum sunt: să auziți, să vedeți sau să simțiți lucruri care nu există în realitate, neîncredere, vorbire și comportament incoerente și aplatizare emoțională. Persoanele care suferă de această afecțiune pot, de asemenea, să se simtă deprimare, vinovate, anxioase sau încordate.

RXULTI vă poate ajuta să țineți simptomele sub control și să preveniți reapariția lor pe durata tratamentului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați RXULTI

Nu luați RXULTI

- dacă sunteți alergic la brexpiprazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o combinație de febră, transpirații, respirație mai rapidă, rigiditate musculară și moleșală sau somnolență (pot fi semne ale sindromului neuroleptic malign).
- aveți orice gânduri sau sentimente legate de a vă face rău sau a vă sinucide. Probabilitatea de apariție a gândurilor și comportamentelor suicidare este mai mare la începutul tratamentului.

- dumneavoastră sau membrii familiei / persoanele care vă au în îngrijire observați că manifestați impulsuri sau dorințe puternice de a vă comporta într-un mod neobișnuit pentru dumneavoastră și nu puteți rezista impulsurilor, nevoii sau tentației de a desfășura anumite acțiuni care v-ar putea face rău dumneavoastră sau celor din jur. Acestea se numesc tulburări de control al impulsurilor și pot include tulburări comportamentale cum sunt dependența de jocuri de noroc, mâncatul sau cumpărăturile în exces, o preocupare anormală pentru sex sau o intensificare a gândurilor sau sentimentelor de natură sexuală. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza sau să vă oprească tratamentul.
- aveți dificultăți la înghițire.
- aveți sau ați avut un număr scăzut de globule albe în sânge și manifestați febră sau orice alt semn de infecție. Acest lucru se poate întâmpla, de exemplu, dacă alte medicamente v-au scăzut în trecut numărul de globule albe din sânge. Medicul dumneavoastră vă va analiza periodic numărul de globule albe din sânge, pentru a reduce riscul unor boli numite leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. Este important să efectuați periodic analize de sânge, întrucât aceste boli pot fi letale. Medicul dumneavoastră va opri imediat tratamentul dacă numărul globulelor albe din sânge este prea scăzut.

Înainte să luați RXULTI sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sau ați avut probleme ale inimii sau ați avut vreodată accident vascular cerebral, în special dacă știți că aveți alți factori de risc pentru accident vascular cerebral.
- aveți demență (pierdere a memoriei și a altor abilități mentale), în special dacă sunteți vârstnic.
- aveți bătaii neregulate ale inimii sau altcineva din familia dumneavoastră are istoric de bătaii neregulate ale inimii (incluzând așa-numita prelungire a intervalului QT observată prin monitorizarea ECG). Informați-vă medicul dacă luați orice alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
- aveți un dezechilibru electrolitic (probleme cu cantitatea de săruri din sânge).
- aveți sau ați avut tensiune arterială mică sau mare.
- ați avut vreodată cheaguri de sânge, sau cineva din familia dumneavoastră a avut vreodată cheaguri de sânge, întrucât medicamentele pentru tratamentul schizofreniei au fost asociate cu formarea de cheaguri de sânge.
- aveți sau ați avut amețeli când vă ridicați în picioare din cauza unei scăderi bruște a tensiunii arteriale, care poate cauza leșin.
- aveți sau ați avut în trecut dificultăți de mișcare, numite simptome extrapiramidale (SEP). Acestea includ mișcările sacadate, spasmele, neliniștea sau mișcările lente.
- ați avut vreodată sau începeți să prezentați neliniște și incapacitate de a sta liniștit. Aceste simptome pot să apară devreme în timpul tratamentului. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.
- aveți diabet zaharat sau factori de risc pentru diabet zaharat (de exemplu, obezitate sau dacă un membru al familiei dumneavoastră are diabet zaharat). Va fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă verifice concentrația zahărului în sânge, în mod regulat, întrucât acest medicament poate cauza creșterea acesteia. Semnele unei concentrații crescute a zahărului în sânge sunt sete excesivă, eliminarea unei cantități mari de urină, creștere a poftei de mâncare și senzație de slăbiciune.
- ați avut vreodată convulsii (crize epileptice) sau epilepsie.
- ați inhalat vreodată alimente, acid gastric sau salivă în plămâni, ceea ce a provocat o boală numită pneumonie de aspirație.
- aveți valori crescute ale hormonului prolactină sau o tumoare hipofizară.

Creștere în greutate

Acest medicament poate cauza creștere semnificativă în greutate, ceea ce va poate afecta sănătatea. Ca urmare, medicul dumneavoastră vă va verifica greutatea și concentrațiile de lipide din sânge în mod regulat.

Temperatură corporală

Pe durata tratamentului cu RXULTI, trebuie să evitați supraîncălzirea sau deshidratarea. Nu faceți exerciții în exces și beți multă apă.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 13 ani. Siguranța și eficacitatea la acești pacienți nu au fost evaluate.

RXULTI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

RXULTI poate amplifica efectul medicamentelor utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale. Nu uitați să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un medicament pentru controlul tensiunii arteriale.

Administrarea RXULTI împreună cu anumite medicamente poate necesita ca medicul să vă modifice doza de RXULTI sau doza celorlalte medicamente. Este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamentele următoare:

- medicamente pentru corectarea ritmului bătăilor inimii (cum sunt chinidină),
- antidepresive sau remedii din plante utilizate în tratamentul depresiei și anxietății (cum sunt fluoxetină, paroxetină, sunătoare),
- medicamente antifungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol),
- anumite medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV (cum este ritonavir),
- anticonvulsivante utilizate pentru tratamentul epilepsiei (cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul),
- antibiotice pentru tratamentul unor infecții bacteriene (cum este claritromicina),
- anumite antibiotice utilizate pentru tratarea tuberculozei (cum este rifampicina),
- medicamente cum este moxifloxacină (un antibiotic), despre care se știe că prelungesc intervalul QT (o măsurătoare importantă a funcției cardiace pe electrocardiogramă [ECG]),
- medicamente care modifică concentrațiile sărurilor din organism (cauzând un așa-numit dezechilibru electrolitic), de exemplu, diuretice cum sunt furosemidul, bendroflumetiazida
- medicamente care cresc valorile unei enzime numite creatinfosfokinază (CPK), de exemplu, medicamentele cunoscute sub numele de statine, cum sunt simvastatina pentru reducerea concentrațiilor de colesterol din sânge
- medicamente care au efect asupra sistemului nervos central, cum sunt codeina (un supresor al tusei) sau morfina (utilizată pentru tratarea durerii severe).

RXULTI împreună cu alimente și băuturi

RXULTI poate fi administrat cu sau fără alimente. Alcoolul trebuie evitat, întrucât poate influența modul de acțiune al acestui medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu este recomandat să luați RXULTI în timpul sarcinii. Dacă vă aflați la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați RXULTI. Copiii mamelor care utilizează acest medicament în ultimele trei luni de sarcină pot prezenta următoarele simptome: tremurături, rigiditate musculară și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme respiratorii și dificultăți de hrănire. Dacă oricare dintre aceste simptome apare la copilul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună soluție prin care să vă hrăniți copilul în cazul în care luați în considerare tratamentul cu RXULTI. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră și beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există un risc ca medicamentul să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Asigurați-vă că nu aveți senzație de amețală sau somnolență înainte de a începe să conduceți vehicule

sau să folosiți utilaje. Nu conduceți vehicule sau nu folosiți orice unelte sau utilaje până când știți că acest medicament nu vă afectează negativ.

RXULTI conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați RXULTI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicamentul vă va fi administrat de obicei în doze crescute treptat, după cum urmează:

Pentru adulți:

- în primele 4 zile, luați un comprimat filmat de 1 mg pe zi,
- din ziua 5 până în ziua 7, luați două comprimate filmate de 1 mg pe zi,
- începând din ziua 8, luați un comprimat filmat pe zi, cu concentrația prescrisă de medicul dumneavoastră.

Pacienți copii și adolescenți:

- în primele 4 zile luați un comprimat filmat de 0,5 mg pe zi,
- din ziua 5 până în ziua 7, luați un comprimat filmat de 1 mg pe zi,
- începând din ziua 8, luați un comprimat filmat pe zi, în doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Totuși, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică sau mai mare, de maximum 4 mg, o dată pe zi.

Nu are importanță dacă luați medicamentul cu sau fără alimente.

Dacă ați luat alt medicament pentru tratamentul schizofreniei înaintea începerii administrării RXULTI, medicul dumneavoastră va decide dacă administrarea medicamentului utilizat anterior va fi oprită treptat sau imediat, precum și cum să ajusteze doza de RXULTI. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va spune cum să procedați dacă treceți de la RXULTI la un alt medicament.

Pacienți cu probleme de rinichi

Dacă aveți probleme de rinichi, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza acestui medicament.

Pacienți cu probleme de ficat

Dacă aveți probleme de ficat, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza acestui medicament.

Dacă luați mai mult RXULTI decât trebuie

Dacă ați luat mai mult RXULTI decât doza prescrisă, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau spitalului local. Nu uitați să luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră astfel încât personalului medical să îi fie clar ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați RXULTI

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care trebuie să luați următoarea doză, săriți peste doza omisă și continuați ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați două sau mai multe doze, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați RXULTI

Dacă încetați să utilizați acest medicament, medicamentul nu va mai avea efect. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu modificați sau întrerupeți doza zilnică de RXULTI decât dacă așa vă spune medicul dumneavoastră, deoarece este posibil ca simptomele să reapară.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pe durata tratamentului este posibil să manifestați aceste reacții adverse grave care necesită asistență medicală de urgență.

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă manifestați:

- gânduri sau sentimente de a vă face rău sau de a vă sinucide sau o tentativă de suicid (*reacție adversă mai puțin frecventă* – poate afecta până la 1 din 100 persoane).
- o combinație de febră, transpirații, rigiditate musculară și moleșală sau somnolență. Acestea pot fi semnele așa-numitului sindrom neuroleptic malign (nu se cunoaște câte persoane sunt afectate).
- bătăi neregulate ale inimii care pot fi determinate de impulsurile nervoase anormale la nivel cardiac, valori anormale la examinarea cardiacă (ECG) prelungire a intervalului QT – nu se cunoaște câte persoane sunt afectate.
- simptome legate de cheaguri de sânge la nivelul venelor, în special din membrele inferioare (simptomele includ umflare, durere și înroșire la nivelul membrului inferior), care se pot deplasa prin vasele de sânge până la nivelul plămânilor, cauzând durere în piept și dificultăți la respirație (*reacție adversă mai puțin frecventă* – poate afecta până la 1 din 100 persoane).

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- la analizele de sânge, este posibil ca medicul dumneavoastră să observe valori crescute ale prolactinei în sângele dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- erupție trecătoare pe piele,
- creștere în greutate,
- acatizie (senzația neconfortabilă de neliniște interioară și nevoia irezistibilă de a vă mișca în permanență),
- amețală,
- tremurături,
- senzație de somnolență,
- diaree,
- greață,
- durere în partea superioară a abdomenului,
- durere de spate,
- durere la nivelul brațelor sau picioarelor sau la nivelul amândurora simultan,
- la analizele de sânge, este posibil ca medicul dumneavoastră să observe valori crescute de creatinkinază (numită și creatinfosfokinază) în sângele dumneavoastră (enzimă importantă pentru funcționarea mușchilor).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacție alergică (de exemplu, umflare a gurii, limbii, feței și gâtului, mâncărimi, urticarie),
- parkinsonism – o afecțiune medicală cu multe simptome diverse, care includ: mișcări reduse sau lente, încetinire a gândirii, mișcări sacadate atunci când se îndoaie membrele (rigiditate de tip

- roată dințată), pași târșâiți, tremurături, expresie facială redusă sau absentă, rigiditate musculară, secreție de salivă în exces,
- amețeli când vă ridicați în picioare din cauza unei scăderi bruște a tensiunii arteriale, care poate cauza leșin,
- tuse,
- dinți deteriorați sau carii dentare,
- flatulență,
- durere musculară,
- tensiune arterială mare,
- la analizele de sânge, este posibil ca medicul dumneavoastră să observe concentrații mai mari ale trigliceridelor în sângele dumneavoastră,
- la analizele de sânge, este posibil ca medicul dumneavoastră să observe o creștere a concentrațiilor enzimelor ficatului.

Alte reacții adverse (nu se cunoaște câte persoane sunt afectate):

- convulsii,
- slăbiciune musculară, sensibilitate sau durere, mai ales dacă în același timp aveți o stare de rău, temperatură crescută sau urină de culoare închisă. Acestea pot fi cauzate de o distrugere anormală a țesutului muscular, care poate pune în pericol viața și poate duce la probleme de rinichi (o afecțiune numită rabdomioliză),
- simptome de sevră la nou-născuți, dacă mama a utilizat medicamentul pe perioada sarcinii,
- incapacitatea de a rezista impulsurilor, pornirii sau tentației de a desfășura o activitate care ar putea să vă facă rău dumneavoastră sau celorlalți, care pot include:
 - impuls puternic de a practica excesiv jocuri de noroc, indiferent de posibilele consecințe grave asupra dumneavoastră sau a familiei,
 - modificarea sau creșterea interesului sau comportamentului sexual, care provoacă preocupări semnificative dumneavoastră sau celorlalți, de exemplu creșterea apetitului sexual,
 - cumpărături excesive necontrolate,
 - alimentație excesivă (consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau alimentație compulsivă (consum de alimente în cantități mai mari decât cele normale și necesare pentru a vă satisface foamea).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste comportamente; acesta va discuta cu dumneavoastră despre modalitățile de abordare sau de reducere a acestor simptome.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează RXULTI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține RXULTI comprimate filmate

- Substanța activă este brexpiprazol.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,25 mg.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 0,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 1 mg.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 2 mg.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 3 mg.
Fiecare comprimat filmat conține brexpiprazol 4 mg.

- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „RXULTI conține lactoză”), amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză de joasă substituție, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, apă purificată.

Învelișul filmat al comprimatului:

Hipromeloză (E 464), talc (E 553b), tioxid de titan (E 171).

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, roșu, negru)

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, roșu)

RXULTI 1 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben)

RXULTI 2 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (galben, negru)

RXULTI 3 mg comprimate filmate

Oxid de fer (E 172) (roșu, negru)

Cum arată RXULTI comprimate filmate și conținutul ambalajului

RXULTI 0,25 mg comprimate filmate

Maro-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 0.25 pe o parte.

RXULTI 0,5 mg comprimate filmate

Portocaliu-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 0,5 pe o parte.

RXULTI 1 mg comprimate filmate

Galben-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 1 pe o parte.

RXULTI 2 mg comprimate filmate

Verde-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 2 pe o parte.

RXULTI 3 mg comprimate filmate

Mov-deschis, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 3 pe o parte.

RXULTI 4 mg comprimate filmate

Alb, rotund, cu diametru de 6 mm, ușor convex și cu muchii oblice, marcat cu BRX și 4 pe o parte.

RXULTI comprimate filmate este furnizat în blistere din aluminiu/PVC conținând 10, 28 sau 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Țările de Jos

Fabricantul

Elaiapharm

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

06560 Valbonne

Franța

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal – 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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.