

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety  
RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety  
RXULTI 1 mg filmom obalené tablety  
RXULTI 2 mg filmom obalené tablety  
RXULTI 3 mg filmom obalené tablety  
RXULTI 4 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,25 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 45,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 45,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### RXULTI 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 45 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### RXULTI 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 44,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### RXULTI 3 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 43,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

### RXULTI 4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg brexpiprazolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 42,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety

Svetlohnedé, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „0.25“ na jednej strane.

#### RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety

Svetlooranžové, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „0.5“ na jednej strane.

#### RXULTI 1 mg filmom obalené tablety

Svetložlté, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „1“ na jednej strane.

#### RXULTI 2 mg filmom obalené tablety

Svetlozelené, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „2“ na jednej strane.

#### RXULTI 3 mg filmom obalené tablety

Svetlofialové, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „3“ na jednej strane.

#### RXULTI 4 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „4“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

RXULTI je indikovaný na liečbu schizofrénie u dospelých a dospievajúcich vo veku 13 a viac rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelá populácia*

Odporúčaná úvodná dávka brexpiprazolu je 1 mg raz denne v 1. až 4. deň.

Na základe klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta je možné dávku brexpiprazolu titrovať na 2 mg raz denne v 5. až 7. deň a následne na 4 mg v 8. deň.

Odporúčaný rozsah cieľovej dávky je 2 mg až 4 mg raz denne. Maximálna odporúčaná denná dávka je 4 mg.

##### *Pediatrická populácia*

Odporúčaná úvodná dávka brexpiprazolu je 0,5 mg raz denne v 1. až 4. deň.

Dávka brexpiprazolu sa má titrovať na 1 mg raz denne v 5. až 7. deň a potom na 2 mg v 8. deň.

Týždenne sa dávka môže zvyšovať o 1 mg na základe klinickej odpovede a znášanlivosti.

Odporúčaný rozsah cieľovej dávky je 2 mg až 4 mg raz denne. Maximálna odporúčaná denná dávka je 4 mg.

##### *Prechod z iných antipsychotík na brexpiprazol*

Pri prechode z iného antipsychotika na brexpiprazol sa má zvážiť postupná krížová titrácia s postupným ukončením predošlej liečby za súčasného začatia liečby brexpiprazolom.

### *Prechod na iné antipsychotiká z brexpiprazolu*

Pri prechode na iné antipsychotikum z brexpiprazolu nie je potrebná postupná krížová titrácia. Liečba novým antipsychotikom sa má začať najnižšou dávkou, zatiaľ čo je liečba brexpiprazolom ukončená. Je potrebné vziať do úvahy, že plazmatická koncentrácia brexpiprazolu sa postupne bude znižovať a úplne sa vyplaví v priebehu 1 až 2 týždňov.

### *Osobitné populácie*

#### *Staršie osoby*

Bezpečnosť a účinnosť brexpiprazolu pri liečbe schizofrénie u pacientov vo veku 65 rokov a starších nebola stanovená (pozri časť 4.4 a 5.2). Nie je možné vykonať odporúčanie pre minimálnu účinnú/bezpečnú dávku v tejto populácii.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Maximálna odporúčaná dávka u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa znižuje na 3 mg raz denne (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Maximálna odporúčaná dávka u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 7$ ) sa znižuje na 3 mg raz denne (pozri časť 5.2).

#### *Pomalí metabolizátori CYP2D6*

Pacientom, o ktorých je známe, že sú pomalými metabolizátormi CYP2D6, je potrebné upraviť dávku na polovicu odporúčanej dávky. Ďalšia úprava dávky na štvrtinu odporúčanej dávky je potrebná u pomalých metabolizátorov CYP2D6 počas užívania silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Úprava dávkovania pri interakciách*

V prípade súbežného podávania silných inhibítorov/induktorov CYP3A4 alebo silných inhibítorov CYP2D6 sa dávka musí upraviť. Keď sa inhibítory/induktory CYP3A4 alebo inhibítory CYP2D6 vysadia, má sa dávka brexpiprazolu vrátiť späť na dávku používanú pred začiatkom súbežnej liečby (pozri časť 4.5). V prípade nežiaducich reakcií napriek úprave dávky RXULTI je potrebné prehodnotiť nutnosť súbežného podávania RXULTI a inhibítorov CYP2D6 alebo CYP3A4.

**Tabuľka 1: Úprava dávky RXULTI u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6 a pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP.**

| Faktory                                                                             | Upravená dávka                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Pomalí metabolizátori CYP2D6</b>                                                 |                                   |
| Pomalí metabolizátori CYP2D6                                                        | Podat' polovicu odporúčanej dávky |
| Pomalí metabolizátori CYP2D6 užívat'ci silné/stredne silné inhibítory CYP3A4        | Podat' štvrtinu odporúčanej dávky |
| <b>Pacienti užívat'ci inhibítory CYP2D6 a/alebo inhibítory CYP3A4</b>               |                                   |
| Silné inhibítory CYP2D6                                                             | Podat' polovicu odporúčanej dávky |
| Silné inhibítory CYP3A4                                                             | Podat' polovicu odporúčanej dávky |
| Silné/stredne silné inhibítory CYP2D6 so silnými/stredne silnými inhibítormi CYP3A4 | Podat' štvrtinu odporúčanej dávky |

#### *Pacienti užívat'ci silné induktory CYP3A4*

Ak sa brexpiprazol používa súbežne so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom), u pacientov stabilizovaných na brexpiprazole je potrebné postupne titrovať dennú dávku brexpiprazolu na dvojnásobok odporúčanej dávky v priebehu 1 až 2 týždňov. Následne, ak sú podľa klinickej odpovede potrebné ďalšie úpravy dávky, môže dôjsť k jej zvýšeniu až na 3-násobok odporúčanej dennej dávky. Denná dávka nesmie prekročiť 12 mg, ak sa brexpiprazol používa súbežne so silnými induktormi CYP3A4. Vhodnejšie je rozdelené dávkovanie brexpiprazolu na dvakrát denne, pretože dávkovanie raz denne spôsobuje vysoké kolísanie koncentrácie medzi maximom a minimom („peak to trough“ fluktuácia) (pozri časť 4.5).

Induktory CYP3A4 účinkujú v závislosti od času a môže trvať až 2 týždne, kým dosiahnu maximálny účinok po úvodnom podaní. V opačnom prípade, pri vysadení môže indukcia CYP3A4 trvať aj 2 týždne, kým dôjde k poklesu.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť brexpiprazolu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 13 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety je možné užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Počas liečby antipsychotikami sa môže zlepšenie klinického stavu pacienta prejavovať po niekoľkých dňoch až niekoľkých týždňoch. Počas celého tohto obdobia majú byť pacienti starostlivo monitorovaní.

#### Myšlienky na samovraždu a samovražedné správanie

Prítomnosť samovražedného správania je neoddeliteľnou súčasťou psychických chorôb a porúch nálady a v niektorých prípadoch bola hlásená skoro po začiatku alebo zmene antipsychotickej liečby, vrátane liečby brexpiprazolom (pozri časť 4.8). Dôsledné sledovanie vysokorizikových pacientov má byť súčasťou antipsychotickej liečby.

#### Kardiovaskulárne poruchy

Brexpiprazol nebol hodnotený u pacientov s anamnézou infarktu myokardu/ischemickej choroby srdca alebo s klinicky významnou kardiovaskulárnou chorobou, pretože títo pacienti boli vylúčení z klinického skúšania.

Brexpiprazol sa má opatrne používať u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (anamnéza infarktu myokardu alebo ischemickej choroby srdca, zlyhávania srdca alebo porúch vedenia), cerebrovaskulárnou chorobou, stavmi, ktoré predisponujú pacientov na hypotenziu (dehydratácia, hypovolémia a liečba antihypertenzívnymi liekmi) alebo hypertenziu (vrátane akcelerovanej alebo malígnej).

#### Predĺženie QT intervalu

U pacientov liečených antipsychotikami sa môže objaviť predĺženie QT intervalu. V klinických skúšaníach bolo pri brexpiprazole zaznamenaných iba niekoľko nezávažných prípadov predĺženia QT intervalu. Brexpiprazol sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze, nerovnováhou elektrolytov alebo v prípade súbežného užívania liekov, ktoré môžu spôsobovať predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.8 a 5.1).

#### Venózna tromboembólia

Pri užívaní antipsychotík boli hlásené prípady venózne tromboembólie (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami mali často prítomné získané rizikové faktory pre VTE, pred liečbou a počas liečby brexpiprazolom sa musia identifikovať všetky možné rizikové faktory pre VTE a prijať preventívne opatrenia.

#### Ortostatická hypotenzia a synkopa

Nežiaduce reakcie spojené s ortostatickou hypotenziou môžu zahŕňať závrat, točenie hlavy a tachykardiu. Tieto riziká sú vo všeobecnosti najvyššie na začiatku liečby antipsychotikami a počas zvýšenia dávky. Pacienti so zvýšeným rizikom týchto nežiaducich reakcií (napr. staršie osoby) alebo

so zvýšeným rizikom vzniku komplikácií v dôsledku hypotenzie zahŕňajú pacientov s dehydratáciou, hypovolémiou, liečených liekmi na hypertenziu, s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze (napr. zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, ischemia alebo poruchy vodivosti), s cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, ako aj pacientov, ktorí doteraz neboli liečení antipsychotikami. U týchto pacientov je potrebné zvážiť nižšiu úvodnú dávku a pomalšiu titráciu a je potrebné sledovať ortostatické aspekty životných funkcií (pozri časť 4.2).

#### Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Potenciálne fatálny komplex symptómov označovaný ako neuroleptický malígny syndróm (NMS) bol hlásený v súvislosti s antipsychotickou liečbou, vrátane brexpiprazolu (pozri časť 4.8). Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, stuhnutosť svalov, zmenený mentálny stav a prejavy autonómnej nestability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, diaforéza a srdcová dysrhythmia). Ďalšie prejavy môžu zahŕňať zvýšenú hladinu kreatínfosfokinázy, myoglobínúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta prejavia prejavy a príznaky, ktoré môžu poukazovať na NMS, alebo sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba brexpiprazolom sa musí ihneď ukončiť.

#### Extrapyramídové symptómy (EPS)

Extrapyramídové symptómy (vrátane akútnej dystónie) sú známymi skupinovými účinkami antipsychotík. Brexpiprazol je potrebné používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou EPS.

#### Tardívna dyskinéza

Syndróm potenciálne ireverzibilných, mimovoľných, dyskinetických pohybov, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov liečených antipsychotikami. Napriek tomu, že syndróm sa prevažne vyskytuje u starších osôb, obzvlášť u starších žien, pri začatí antipsychotickej liečby nie je možné predpovedať, u ktorých pacientov sa tento syndróm vyvinie. Ak sa u pacienta liečeného brexpiprazolom objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Tieto príznaky sa môžu dočasne zhoršovať, alebo môžu vzniknúť dokonca aj po ukončení liečby.

#### Cerebrovaskulárne nežiaduce reakcie

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní v populácii starších pacientov s demenciou bolo pri niektorých antipsychotikách zaznamenané zvýšenie incidencie cerebrovaskulárnych nežiaducich reakcií (cievne mozgové príhody a prechodné ischemické záchvaty), vrátane fatálnych prípadov, v porovnaní s osobami na placebe.

#### Starší pacienti s psychózou spojenou s demenciou

Brexpiprazol nebol skúmaný u starších pacientov s demenciou a jeho použitie na liečbu starších pacientov s demenciou sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika celkovej mortality.

#### Hyperglykémia a diabetes mellitus

Hyperglykémia, v niektorých prípadoch extrémna, spojená s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou alebo smrťou bola hlásená u pacientov liečených atypickými antipsychotikami. Medzi rizikové faktory, ktoré môžu predisponovať pacientov na vážne komplikácie, patrí obezita a rodinná anamnéza diabetu.

Pacienti liečení inými antipsychotikami zahŕňajúcimi brexpiprazol majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť). Pred alebo včas po začatí liečby antipsychotikami je potrebné vyšetriť hladinu glukózy v plazme nalačno. Počas dlhodobej liečby majú byť pravidelne monitorované hladiny glukózy v plazme pre možné zhoršenie glukózovej kontroly.

#### Nárast telesnej hmotnosti a dyslipidémia

Antipsychotiká, vrátane brexpiprazolu, sú spájané so zmenami v metabolizme, vrátane nárastu telesnej hmotnosti a dyslipidémie. Zvýšenie frekvencie nárastu telesnej hmotnosti bolo pozorované pri dlhodobom trvaní liečby brexpiprazolom (pozri časť 4.8). Na začiatku liečby je potrebné vyhodnotiť lipidový profil. Na začiatku a počas liečby sa odporúča klinické monitorovanie telesnej hmotnosti a lipidového profilu.

### Záchvaty

Ako aj pri ostatných antipsychotikách, brexpiprazol sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty alebo iné stavy, ktoré prípadne znižujú prah záchvatu. Počas užívania brexpiprazolu boli hlásené záchvaty (pozri časť 4.8).

### Regulácia telesnej teploty

Antipsychotikám sa pripisujú poruchy schopnosti tela znižovať teplotu telesného jadra. Je potrebná opatnosť pri predpisovaní brexpiprazolu pacientom, ktorí budú vystavení podmienkam, ktoré môžu prispievať k zvyšovaniu teploty telesného jadra, napr. namáhavé cvičenie, vystavenie extrémnej horúčave, súbežné užívanie liekov s anticholinergnou aktivitou alebo podliehajú dehydratácii.

### Dysfágia

S používaním antipsychotík sú spojené poruchy motility ezofágu a aspirácia. Brexpiprazol sa má používať opatrne u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

### Poruchy kontroly impulzov

U pacientov liečených brexpiprazolom boli hlásené poruchy kontroly impulzov, vrátane patologického hráčstva. Počas užívania brexpiprazolu môžu pacienti pozorovať zvýšené nutkanie, obzvlášť pre hráčstvo a neschopnosť ovládať toto nutkanie. Ďalšie hlásené typy nutkania zahŕňajú kompulzívne sexuálne správanie, kompulzívne nakupovanie, prejedanie a iné impulzívne a kompulzívne správanie. U pacientov s poruchou kontroly impulzov v anamnéze môže byť zvýšené riziko a mali by byť dôkladne sledovaní. Keďže pacienti toto správanie nemusia vnímať ako nezvyčajné, je veľmi dôležité, aby sa počas liečby brexpiprazolom predpisujúci lekár spýtal pacientov alebo ich opatrovateľov obzvlášť na vývoj nových alebo zvýšenie existujúcich porúch kontroly impulzov alebo iných kompulzívnych správania. Je potrebné zdôrazniť, že príznaky porúch kontroly impulzov môžu súvisieť s existujúcim ochorením, v niektorých prípadoch však bolo hlásené, že po znížení dávky alebo ukončení užívania lieku nutkania prestali. Ak nie sú identifikované, kompulzívne správanie môžu spôsobiť ujmu na zdraví pacienta alebo iných osôb. Ak sa u pacienta počas užívania brexpiprazolu vyskytnú tieto typy nutkania, zvážte zníženie dávky alebo ukončenie užívania lieku (pozri časť 4.8).

### Leukopénia, neutropénia a agranulocytóza

Počas liečby antipsychotikami bola hlásená leukopénia, neutropénia a agranulocytóza (vrátane fatálnych prípadov). Možné rizikové faktory pre leukopéniu/neutropéniu zahŕňajú predtým prítomný nízky počet bielych krviniek (WBC) a leukopéniu/neutropéniu spôsobenú liekmi v anamnéze. U pacientov, u ktorých sa predtým vyskytoval nízky počet bielych krviniek alebo majú leukopéniu/neutropéniu spôsobenú liekmi v anamnéze, je potrebné počas prvých mesiacov liečby často sledovať počet všetkých zložiek krvi (CBC) a brexpiprazol je potrebné vysadiť pri prvom prejave poklesu bielych krviniek, pokiaľ nemá tento pokles inú príčinu. Pacientov s neutropéniou je potrebné dôkladne sledovať na výskyt horúčky alebo iných príznakov a prejavov infekcie a v prípade výskytu takýchto príznakov alebo prejavov je potrebná okamžitá liečba. Pacienti so závažnou neutropéniou (celkový počet neutrofilov  $< 1\,000/\text{mm}^3$ ) musia vysadiť brexpiprazol a ich počet bielych krviniek je potrebné sledovať až do vyliečenia.

### Prolaktín

Brexpiprazol môže zvyšovať hladiny prolaktínu. Nárasty spojené s liečbou brexpiprazolom sú vo všeobecnosti mierne a v priebehu podávania môžu poklesnúť, v niektorých menej častých prípadoch však môže účinok pretrvávajúť aj počas podávania (pozri časť 4.8).

### Laktóza

RXULTI filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Brexpiprazol je prevažne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a CYP2D6.

## Potenciál iných liekov ovplyvniť brexpiprazol

### *Inhibítory CYP3A4*

Súbežné podávanie ketokonazolu (200 mg dvakrát denne počas 7 dní), silného inhibítora CYP3A4, s jednorazovou perorálnou dávkou 2 mg brexpiprazolu zvýšilo AUC brexpiprazolu o 97 % a nespôsobilo žiadnu zmenu  $C_{max}$ . Na základe výsledkov interakčných štúdií sa odporúča úprava dávky brexpiprazolu na polovicu odporúčanej dávky pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycín).

### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie rifampicínu (600 mg dvakrát denne počas 12 dní), silného induktora CYP3A4 s jednorazovou perorálnou dávkou 4 mg brexpiprazolu spôsobilo približne 31 % pokles  $C_{max}$  a a 73 % pokles AUC brexpiprazolu. Ak sa brexpiprazol používa súbežne so silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, rifampicín, ľubovník bodkovaný), treba zvýšiť potrebnú celkovú dennú dávku brexpiprazolu približne na trojnásobok odporúčanej dennej dávky. Dávkovanie brexpiprazolu raz denne v prípade súbežného podávania s induktormi CYP3A4 spôsobuje vysoké kolísanie jeho sérovej hladiny („peak to trough” fluktuácia) (pozri časť 4.2).

### *Inhibítory CYP2D6*

Súbežné podávanie jednorazovej perorálnej dávky 2 mg brexpiprazolu s chinidínom (324 mg/deň počas 7 dní), potentným inhibítorom CYP2D6, zvýšilo AUC brexpiprazolu o 94 % a nespôsobilo žiadnu zmenu  $C_{max}$ . Na základe výsledkov interakčných štúdií sa odporúča úprava dávky brexpiprazolu na polovicu odporúčanej dávky pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP2D6 (chinidín, paroxetín a fluoxetín).

Na základe odhadu z analýzy populačnej farmakokinetiky sa pri extenzívnych metabolizátoroch CYP2D6 dostávajúcich inhibítory CYP3A4 aj CYP2D6 alebo pri pomalých metabolizátoroch CYP2D6 dostávajúcich silné inhibítory CYP3A4, očakáva približne 4-násobný až 5-násobný nárast koncentrácií brexpiprazolu a u týchto osôb sa odporúča úprava dávky na štvrtinu (pozri časť 4.2).

## Potenciál brexpiprazolu ovplyvňovať iné lieky

Na základe výsledkov štúdií *in vitro* brexpiprazol pravdepodobne nespôsobuje klinicky významné farmakokinetické interakcie s liekmi metabolizovanými enzýmami cytochrómu P450. Brexpiprazol neovplyvňuje absorpciu liečiv, ktoré sú substrátmi pre transportér proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a transportér P-glykoproteínu (P-gp).

Ak sa brexpiprazol podáva súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QT intervalu (napr. moxifloxacín) alebo nerovnováhu elektrolytov (napr. diuretiká ako furosemid, bendroflumetiazid), je potrebná opatnosť.

Ak sa brexpiprazol podáva súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú hladinu kreatínfosfokinázy (CPK), napr. statíny ako simvastatín, je potrebné zvážiť možný aditívny účinok nárastu CPK vyvolaného brexpiprazolom.

### *Farmakodynamické interakcie*

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o farmakodynamických interakciách brexpiprazolu. Pri súbežnom predpisovaní s inými liekmi je potrebná opatnosť. Vzhľadom na primárne účinky brexpiprazolu na centrálny nervový systém (CNS) sa má brexpiprazol používať s opatnosťou v kombinácii s alkoholom alebo inými liekmi pôsobiacimi na CNS s podobnými nežiaducimi reakciami, ako sú napríklad opiáty ako kodeín alebo morfín (pozri časť 4.8).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú dostupné žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov o použití brexpiprazolu u tehotných



žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Brexpiprazol sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

U novorodencov vystavených pôsobeniu antipsychotík vrátane brexpiprazolu, existuje počas tretieho trimestra gravidity riziko nežiaducich reakcií vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných príznakov, ktorých závažnosť a trvanie sa po pôrode môžu líšiť. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, tremoru, somnolencie, respiračnej tiesne a problémy pri dojčení. Novorodencov je preto potrebné následne dôkladne sledovať.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa brexpiprazol/jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie brexpiprazolu/jeho metabolitov do mlieka u potkanov (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu brexpiprazolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Účinok brexpiprazolu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. Štúdie na zvieratách preukázali zníženú plodnosť samíc (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Brexpiprazol má mierny až stredne závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje z dôvodu možných účinkov na nervový systém, ako sú napríklad sedácia a závrat, ktoré sú častými nežiaducimi reakciami na tento liek (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie (ADR) u dospelých boli akatízia (5,6 %) a nárast telesnej hmotnosti (3,9 %) a u dospievajúcich to boli nevoľnosť (6,4 %), somnolencia (4,5 %) a akatízia (3,6 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich liekových reakcií spojených s liečbou brexpiprazolom je uvedený v tabuľke nižšie. Tabuľka vychádza z nežiaducich reakcií hlásených v krátkodobých, placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy 2 a 3 u dospelých s relevantnými terapeutickými dávkami (2 mg až 4 mg) a v krátkodobých, placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 u dospievajúcich s relevantnými terapeutickými dávkami (1 mg až 4 mg).

Všetky nežiaduce reakcie lieku sú zoradené podľa triedy orgánových systémov (SOC) a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Trieda orgánových systémov</b> | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b> | <b>Menej časté</b>                    | <b>Neznáme</b> |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|---------------------------------------|----------------|
| <b>Poruchy imunitného systému</b> |                    | Vyrážka      | Angioedém<br>Urtikária<br>Opuch tváre |                |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                 | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>                                           | <b>Menej časté</b>                                                                                 | <b>Neznáme</b>                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                               |                    | Nárast telesnej hmotnosti                              |                                                                                                    |                                                                                                                         |
| <b>Psychické poruchy</b>                                          |                    |                                                        | Pokus o samovraždu<br>Samovražedné myšlienky                                                       | Patologické hráčstvo<br>Impulzívne správanie<br>Prejedanie<br>Kompulzívne nakupovanie<br>Kompulzívne sexuálne správanie |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                                  |                    | Akatízia<br>Závrat<br>Tras<br>Somnolencia <sup>1</sup> | Parkinsonizmus                                                                                     | Záchvaty<br>Neuroleptický malígny syndróm (NMS)                                                                         |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                          |                    |                                                        |                                                                                                    | Predĺžený QT interval na elektrokardiograme                                                                             |
| <b>Poruchy ciev</b>                                               |                    |                                                        | Venózna tromboembólia (vrátane pľúcnej embólie a trombózy hlbokých žíl)<br>Ortostatická hypotenzia |                                                                                                                         |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            |                    |                                                        | Kašeľ                                                                                              |                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                    | Hnačka<br>Nevoľnosť<br>Bolesť v hornej časti brucha    | Zubný kaz<br>Plynatosť                                                                             |                                                                                                                         |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> |                    | Bolesť chrbta<br>Bolesti končatín                      | Myalgia                                                                                            | Rabdomyolýza                                                                                                            |
| <b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>     |                    |                                                        |                                                                                                    | Abstinenčný syndróm novorodenca (pozri časť 4.6)                                                                        |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>       | <b>Veľmi časté</b>                             | <b>Časté</b>                             | <b>Menej časté</b>                                                                                     | <b>Neznáme</b> |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> | Zvýšená hladina prolaktínu v krvi <sup>2</sup> | Nárast hladiny kreatínfosfokinázy v krvi | Zvýšený krvný tlak<br>Zvýšená hladina triacylglycerolu v krvi<br><br>Nárast hladiny pečeňových enzýmov |                |

<sup>1</sup> Zahŕňa aj sedáciu a hypersomniu.

<sup>2</sup> Kategorizácia zvýšenej hladiny prolaktínu v krvi bola stanovená na základe potenciálne klinicky relevantných kritérií (PCR) PCR > 1 × horná hranica normálu (Upper Limit of Normal – ULN).

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Dospelí*

##### Extrapyramídové symptómy (EPS)

Akatízia bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou v súvislosti s EPS v skupine s brexpiprazolom pri dávkach 2 mg/deň až 4 mg/deň (5,6 %) v porovnaní so 4,5 % v skupine s placebom, nasledovaná trasom (2,7 %) v porovnaní s 1,2 % v skupine s placebom.

V rámci ďalších nežiaducich reakcií v súvislosti s EPS hlásených v krátkodobých, kontrolovaných štúdiách sa vyskytovali dyskinéza (0,4 %), extrapyramídová porucha (1,8 %) a parkinsonizmus (0,4 %). Pozri časť 4.4.

##### Akatízia

V štúdiách s fixnou dávkou sa preukázala závislosť akatízie na dávke u pacientov liečených brexpiprazolom, t.j. zvýšená frekvencia akatízie pri vyšších dávkach. Frekvencia výskytu akatízie bola 3,0 % pri dávke 1 mg/deň, 4,6 % pri dávke 2 mg/deň, 6,5 % pri dávke 4 mg/deň v porovnaní s 5,2 % v skupine s placebom.

Výskyt akatízie v krátkodobých, kontrolovaných skúšaní (5,4 %) bol podobný ako výskyt v dlhodobých, otvorených skúšaní (5,7 %).

##### Samovražedné sklony

V krátkodobých, kontrolovaných skúšaní boli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE) spojené so samovražednými sklonmi hlásené u 8 osôb (0,5 %, 2 závažné udalosti, 1 viedla k prerušeniu liečby) v skupine liečenej brexpiprazolom a u 3 osôb (0,4 %, žiadna závažná) v skupine s placebom. V dlhodobých otvorených skúšaní boli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE) spojené so samovražednými sklonmi hlásené u 23 osôb (1,6 %). Celkovo sa v programe klinického vývoja brexpiprazolu v liečbe schizofrénie vyskytlo jedno úmrtie spôsobené samovraždou, ktoré však skúšajúci vyhodnotil ako nesúvisiace s liekom. Spontánne prípady hlásenej dokonanej samovraždy a pokusov o samovraždu boli hlásené v období po uvedení na trh. Pozri časť 4.4.

##### Predĺženie QT intervalu

V krátkodobých, kontrolovaných skúšaní s brexpiprazolom boli hlásené 3 TEAE v súvislosti s predĺžením QT intervalu v skupine s 2 mg až 4 mg (0,3 %) v porovnaní s 3 TEAE (0,5 %) hlásených u osôb dostávajúcich placebo. Výskyt TEAE v dlhodobých skúšaní bol podobný ako v krátkodobých skúšaní.

Účinky brexpiprazolu v terapeutických (4 mg) a supratherapeutických (12 mg) dávkach na QT interval boli hodnotené u účastníkov so schizofréniou alebo schizofektnou poruchou v randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom a aktívne kontrolovanom (moxifloxacín) skúšaní s paralelnou skupinou. Analýzy podskupín v rámci tohto skúšania naznačujú, že predĺženie QT intervalu bolo vyššie u žien ako u mužov (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1).

### Nárast telesnej hmotnosti

V krátkodobých, kontrolovaných skúšaníach bol percentuálny podiel účastníkov s klinicky významným nárastom telesnej hmotnosti (nárast  $\geq 7\%$  oproti východiskovej hodnote telesnej hmotnosti) 9,1 % v skupine s dávkou brexpiprazolu 2 mg/deň až 4 mg/deň v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom.

Percentuálny podiel účastníkov s klinicky významným nárastom telesnej hmotnosti (nárast  $\geq 7\%$  telesnej hmotnosti) v dlhodobom, otvorenom skúšaní pri ktorejkoľvek návšteve bol 20,7 % a 0,4 % účastníkov prerušilo liečbu z dôvodu nárastu telesnej hmotnosti. U pacientov s nárastom telesnej hmotnosti  $\geq 7\%$  oproti východiskovej hodnote sa časom zvýšila telesná hmotnosť s priemerným nárastom hmotnosti až do 10,2 kg v 52. týždni. Celková priemerná zmena telesnej hmotnosti pre skupinu s brexpiprazolom v dlhodobom, otvorenom skúšaní bola 2,1 kg v 52. týždni. Pozri časť 4.4.

### Prolaktín

Výskyt zvýšenej hladiny prolaktínu v krvi bol 0,9 % v skupine s 2 mg až 4 mg brexpiprazolu v porovnaní s 0,5 % v skupine s placebom v krátkodobom kontrolovanom skúšaní. Vysoké frekvencie výskytu zvýšenej hladiny prolaktínu (1,5 % v porovnaní s 0,60 %) boli pozorované u žien v porovnaní s mužmi v krátkodobom skúšaní. Okrem toho, frekvencie výskytu zvýšených hladín prolaktínu  $> 1 \times \text{ULN}$  v skupine s dávkou brexpiprazolu 2 mg až 4 mg boli 13,7 % u žien v porovnaní so 6,4 % v skupine dostávajúcej placebo a 11,1 % u mužov v porovnaní s 10,3 % v skupine dostávajúcej placebo. Pozri časť 4.4.

### Neuroleptický malígny syndróm

Potenciálne fatálny komplex symptómov označovaný ako neuroleptický malígny syndróm (NMS) bol hlásený v súvislosti s brexpiprazolom (pozri časť 4.4).

### Nevolnosť

Celková frekvencia výskytu nevoľnosti v skupine s 2 mg až 4 mg brexpiprazolu 2,3 % v krátkodobom kontrolovanom skúšaní v porovnaní s 2,0 % v skupine dostávajúcej placebo. Frekvencia výskytu vracania bola 1,0 % v skupine liečenej brexpiprazolom v porovnaní s 1,2 % v skupine dostávajúcej placebo.

V rámci rozdielov súvisiacich s pohlavím bola pozorovaná vyššia frekvencia výskytu nevoľnosti (4,8 % oproti 2,8 %) a vracania (4,6 % oproti 1,4 %) u žien v porovnaní s mužmi u pacientov liečených brexpiprazolom v krátkodobom skúšaní. U účastníkov dostávajúcich placebo bola frekvencia výskytu nevoľnosti 2,8 % u mužov oproti 3,2 % u žien, a frekvencia výskytu vracania bola 3,0 % u mužov oproti 2,6 % u žien (pozri časť 5.2).

### Pediatrická populácia

#### Dospievajúci vo veku 13 a viac rokov so schizofréniou

Očakáva sa, že typ, frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií u dospievajúcich budú podobné ako u dospelých.

#### Extrapiramídové symptómy (EPS)

V krátkodobých skúšaníach bola akatízia najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s EPS v skupine s brexpiprazolom 1 mg/deň až 4 mg/deň (3,6 %) v porovnaní s 2,9 % v skupine s placebom. V rámci ďalších nežiaducich reakcií v súvislosti s EPS hlásených v krátkodobých, kontrolovaných skúšaníach u pediatrických pacientov sa vyskytovali svalová stuhnutosť (0,9 %), hypokinéza (0,9 %) a tras (0,9 %).

#### Akatízia

Výskyt akatízie u pediatrických pacientov liečených brexpiprazolom v krátkodobom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní bol 3,6 % v porovnaní s 2,9 % u pacientov liečených placebom. Výskyt akatízie v prebiehajúcej dlhodobom, otvorenom skúšaní bol 5,1 %. Pozri časť 4.4.

### Samovražedné sklony

V krátkodobom, kontrolovanom skúšaní bola nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (TEAE) spojená so samovražednými sklonmi hlásená u 1 účastníka (0,9 %, nezávažné udalosti) v skupine liečenej brexpiprazolom a žiadna udalosť v skupine s placebom. V dlhodobom, otvorenom skúšaní boli nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (TEAE) spojené so samovražednými sklonmi hlásené u 8 účastníkov (2,7 %). Pozri časť 4.4.

### Predĺženie QT intervalu

V skúšaníach u dospievajúcich so schizofréniou neboli hlásené žiadne TEAE súvisiace s predĺžením QT intervalu. Bezpečnostný profil pozorovaný v dospievajúcej populácii sa považuje za podobný ako v dospeljej populácii (pozri časť 4.4).

### Nárast telesnej hmotnosti

V krátkodobom, kontrolovanom skúšaní bolo percento účastníkov s klinicky významným nárastom telesnej hmotnosti (zvýšenie telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % oproti východiskovej hodnote) 8,2 % v skupine liečenej brexpiprazolom v porovnaní so 4,9 % v skupine s placebom. Priemerný nárast telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do poslednej návštevy bol 0,8 kg v skupine liečenej brexpiprazolom a 0,0 kg u účastníkov liečených placebom. Na prispôsobenie normálnemu rastu boli odvodené z-skóre (vyjadrené v smerodajných odchýlkach [SD]), ktoré sa normalizujú pre prirodzený rast detí a dospievajúcich porovnaním s populačnými štandardmi zodpovedajúcimi veku a pohlaviu. Zmena z-skóre  $< 0,5$  SD sa nepovažuje za klinicky významnú. V tejto štúdii sa v skupinách liečených brexpiprazolom a placebom nepozorovala žiadna zmena priemerného z-skóre od východiskovej hodnoty do poslednej návštevy. Zvýšenie z-skóre telesnej hmotnosti upraveného podľa veku a pohlavia najmenej o 0,5 SD oproti východiskovej hodnote malo 4,5 % účastníkov liečených brexpiprazolom a 3,9 % účastníkov liečených placebom. TEAE nárastu telesnej hmotnosti boli hlásené u 1,7 % všetkých pacientov v skupine liečenej brexpiprazolom v porovnaní s 3,4 % v skupine liečenej placebom. Pozri časť 4.4.

V dlhodobom, otvorenom skúšaní bolo percento účastníkov s klinicky významným nárastom telesnej hmotnosti (zvýšenie telesnej hmotnosti o  $\geq 7$  % oproti východiskovej hodnote) pri ktorejkoľvek návšteve 44,6 % v skupine liečenej brexpiprazolom. Priemerná zmena z-skóre telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty do poslednej návštevy bola 0,10 SD, zatiaľ čo 20 % pacientov malo zvýšenie z-skóre telesnej hmotnosti upraveného podľa veku a pohlavia aspoň o 0,5 SD oproti východiskovej hodnote. TEAE súvisiace so zvýšením telesnej hmotnosti sa pozorovali u 11,5 % účastníkov, zatiaľ čo iné TEAE súvisiace so zvýšením telesnej hmotnosti, ako napríklad zvýšený BMI a obvod pása, boli hlásené každý u jedného účastníka.

### Prolaktín

V krátkodobom skúšaní neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou spojené so zvýšeným prolaktínom. Frekvencie výskytu zvýšených hladín prolaktínu  $> 1 \times \text{ULN}$  v skupine s dávkou brexpiprazolu 2 mg až 4 mg boli 26,8 % u žien v porovnaní so 6,3 % v skupine dostávajúcej placebo a 24,5 % u mužov v porovnaní so 6 % v skupine dostávajúcej placebo. V dlhodobých skúšaníach 1,7 % účastníkov hlásilo TEAE spojené so zvýšeným prolaktínom v krvi a 0,7 % účastníkov hlásilo TEAE spojené s hyperprolaktinémiou. Pozri časť 4.4.

### Neuroleptický malígny syndróm

V skúšaníach u dospievajúcich so schizofréniou neboli hlásené žiadne TEAE súvisiace s neuroleptickým malígnym syndrómom (NMS). Bezpečnostný profil pozorovaný v dospievajúcej populácii sa považuje za podobný ako v dospeljej populácii (pozri časť 4.4).

### Nevolnosť

V skúšaníach u dospievajúcich so schizofréniou boli hlásené TEAE spojené s nevoľnosťou. Bezpečnostný profil pozorovaný v dospievajúcej populácii sa považuje za podobný ako v dospeljej populácii.

### Somnolencia vrátane sedácie a hypersomnie

V krátkodobých skúšaníach bol výskyt TEAE súvisiacich so somnolenciou (sedácia, somnolencia, hypersomnia) 7,3 % v skupine s brexpiprazolom 2 – 4 mg v porovnaní so 6,7 % v skupine s placebom. V dlhodobom, nezaslepenom skúšaní bol výskyt TEAE súvisiacich so somnolenciou (sedácia, somnolencia, hypersomnia) 11,9 %. Tieto TEAE boli mierne až stredne závažné.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Gastrická laváž a liečba emetikom môže byť prospešná okamžite po predávkovaní. V prípade predávkovania je potrebné zaznamenať elektrokardiogram, a ak je prítomné predĺženie QT intervalu, je potrebné nariadiť kardiologické monitorovanie.

Liečba predávkovania by sa mala zamerať na podporu liečbu, zabezpečenie voľných dýchacích ciest, oxygenáciu a ventiláciu a na liečbu príznakov. Starostlivý dohľad a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient nezotaví.

Perorálne aktívne uhlie a sorbitol (50 g/240 ml) podané po jednej hodine po podaní 2 mg perorálnej dávky brexpiprazolu znížilo hodnoty  $C_{max}$  brexpiprazolu asi o 5 % až 23 % a hodnoty AUC asi o 31 % až 39 %. Dostatočné údaje o liečebnom potenciáli aktívneho uhlia pri liečbe predávkovania brexpiprazolom však nie sú dostupné.

Aj napriek tomu, že neexistujú žiadne informácie o účinku hemodialýzy v liečbe predávkovania brexpiprazolom, nie je pravdepodobné, že by hemodialýza bola užitočná v liečbe predávkovania, pretože sa brexpiprazol vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX16

#### Mechanizmus účinku

Brexpiprazol je nové atypické antipsychotikum. Farmakologický účinok brexpiprazolu je pravdepodobne sprostredkovaný moduláciou sérotonínových a dopamínových systémov kombináciou čiastočného agonizmu na sérotonínových receptoroch 5-HT<sub>1A</sub> a dopamínových receptoroch D<sub>2</sub> a antagonistického pôsobenia na sérotonínových receptoroch 5-HT<sub>2A</sub> s podobnými vysokými afinitami ku všetkým týmto receptorom (hodnoty  $K_i$ : 0,1 nM až 0,5 nM). Brexpiprazol preukázal aj antagonistické pôsobenie na noradrenergických receptoroch  $\alpha_{1B/2C}$  s afinitou v rovnakom subnanomolárnom rozsahu  $K_i$  (hodnoty  $K_i$ : 0,2 nM až 0,6 nM).

#### Farmakodynamické účinky

Vplyvy genetických variácií na farmakodynamickú odpoveď na brexpiprazol neboli skúmané.

#### Účinky na QT interval

Účinky brexpiprazolu na QT interval boli skúmané u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou. V celkovej analýze brexpiprazol nepredlžoval QT<sub>c</sub> interval v klinicky významnom rozsahu po podaní terapeutickej ani supratherapeutickej dávky (4 mg/deň, n = 62 alebo 12 mg/deň, n = 53) a nebola pozorovaná žiadna súvislosť medzi koncentráciami brexpiprazolu a

predĺžením QT<sub>c</sub> intervalu.

Analýzy podskupín zamerané na QT<sub>c</sub> v rámci týchto skúšaní naznačili, že predĺženie QT<sub>c</sub> intervalu bolo vyššie u žien ako u mužov. V skupine s dávkou brexpiprazolu 4 mg/deň bola maximálna placebo upravená priemerná zmena východiskovej hodnoty QT<sub>cl</sub> intervalu 5,2 ms (90 % CI: 1,5; 8,9) u mužov (n = 48) a 15,0 ms (90 % CI: 7,7; 22,3) u žien (n = 14) 6 hodín po podaní dávky. V skupine s dávkou brexpiprazolu 12 mg/deň bola maximálna placebo upravená priemerná zmena východiskovej hodnoty QT<sub>cl</sub> intervalu 2,9 ms (90 % CI: -1,2; 6,9) u mužov (n = 40) 12 hodín po podaní dávky a 10,4 ms (90 % CI: 2,7; 18,2) u žien (n = 13) 24 hodín po podaní dávky. Nižší počet žien ako mužov prijatých do účasti na štúdiu neumožňuje vyvodiť definitívne závery.

### Klinická účinnosť

#### *Dospelí:*

Účinnosť a bezpečnosť brexpiprazolu v liečbe schizofrénie u dospelých bola sledovaná v dvoch medzinárodných skúšaní a jednom národnom skúšaní (Japonsko) – všetky tri boli 6-týždňové, randomizované, dvojito-zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšania s fixnou dávkou (skúšania 1 až 3), a v medzinárodnom, 6-týždňovom, randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebo kontrolovanom, klinickom skúšaní s aktívnou kontrolou (kvetiapín) s flexibilnou dávkou (skúšanie 4) a v jednom medzinárodnom, placebo kontrolovanom, 52-týždňovom skúšaní s udržiavacou dávkou (skúšanie 5). Skúšania zahŕňali 2 690 pacientov vo veku 18 rokov až 65 rokov.

V skúšaní 1, 2 a 3 bol brexpiprazol titrovaný podľa popisu v časti 4.2: 1 mg počas 4 dní a následne 2 mg v 5. až 7. deň. V 8. deň bola dávka v niektorých liečebných skupinách zvýšená na 4 mg.

#### Krátkodobé skúšania

V troch krátkodobých skúšaní s fixnou dávkou (skúšanie 1, 2 a 3) boli účastníci randomizovaní na brexpiprazol v dávke 2 mg raz denne, 4 mg raz denne alebo placebo.

Skúšanie 4 hodnotilo účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť brexpiprazolu v rozsahu flexibilnej dávky 2 mg/deň až 4 mg/deň a 400 mg až 800 mg kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním (XR) na overenie senzitivity. V krátkodobom skúšaní bola primárnym cieľovým ukazovateľom priemerná zmena od začiatku po 6. týždeň v celkovom skóre na škále pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]), čo je viacbodový dotazník pozostávajúci z piatich faktorov na hodnotenie pozitívnych príznakov, negatívnych príznakov, zmätených myšlienok, nekontrolovaných prejavov nepriateľstva/vzrušenia a úzkosti/depresie.

Hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ v skúšaní 1, 2 a 4 bola závažnosť schizofrénie hodnotená podľa Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S), čo je sedembodový dotazník na hodnotenie závažnosti ochorenia lekárom. CGI-S bol využitý aj v skúšaní 3 a 5 ako sekundárny ukazovateľ.

Účinky brexpiprazolu boli hodnotené aj v rámci niekoľkých vopred špecifikovaných sekundárnych cieľových ukazovateľov: špecifické aspekty príznakov schizofrénie (skóre za jednotlivé sekcie škály PANSS: pozitívne príznaky, negatívne príznaky, excitácia, faktory podľa Mardera pozitívne a negatívne, zmätené myšlienky, nekontrolované prejavy nepriateľstva a vzrušenia a úzkosť/depresia) a analýza odpovede (ktorá sa chápe ako 30 % zlepšenie v celkovom skóre PANSS oproti začatiu liečby a skóre 1 v dotazníku CGI-I (veľmi výrazné zlepšenie) alebo 2 (výrazné zlepšenie)).

Účinnosť bola preukázaná v skúšaní 1 pre obidve dávky brexpiprazolu 2 mg/deň a 4 mg/deň a zopakovaná v skúšaní 2 iba pre dávku brexpiprazolu 4 mg/deň a v skúšaní 3 iba pre dávku brexpiprazolu 2 mg/deň.

V skúšaní 4 s flexibilnou dávkou v 6. týždni účastníci v skupine liečenej brexpiprazolom mali číselne vyššie zlepšenie celkového skóre PANSS ako účastníci v skupine s placebo, napriek tomu, že rozdiel v 6. týždni nedosiahol štatistickú významnosť v primárnej analýze účinnosti (p = 0,0560) (pozri tabuľku 2). V rovnakom skúšaní mala aktívna kontrola, kvetiapín XR, (podaný na overenie senzitivity) výsledky odlišné od placeba.

**Tabuľka 2: Výsledky primárnej účinnosti počas 6-týždňového skúšania v liečbe schizofrénie**

| Skúšanie | Liečebná skupina                    | n   | Primárny ukazovateľ účinnosti: PANSS |                                                              |                                                |           |
|----------|-------------------------------------|-----|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------|
|          |                                     |     | Priemerné východiskové skóre (SD)    | Priemerná zmena LS v porovnaní s východiskovou hodnotou (SE) | Priemerný rozdiel LS <sup>a, b</sup> (95 % CI) | p-hodnota |
| 1        | Brexpiprazol (2 mg/deň)*            | 180 | 95,85<br>(13,75)                     | -20,73<br>(1,55)                                             | -8,72<br>(-13,1, -4,37)                        | < 0,0001  |
|          | Brexpiprazol (4 mg/deň)*            | 178 | 94,70<br>(12,06)                     | -19,65<br>(1,54)                                             | -7,64<br>(-12,0, -3,30)                        | 0,0006    |
|          | Placebo                             | 178 | 95,69<br>(11,46)                     | -12,01<br>(1,60)                                             | --                                             | --        |
| 2        | Brexpiprazol (2 mg/deň)             | 179 | 96,30<br>(12,91)                     | -16,61<br>(1,49)                                             | -3,08<br>(-7,23, 1,07)                         | 0,1448    |
|          | Brexpiprazol (4 mg/deň)*            | 181 | 94,99<br>(12,38)                     | -20,00<br>(1,48)                                             | -6,47<br>(-10,6, -2,35)                        | 0,0022    |
|          | Placebo                             | 180 | 94,63<br>(12,84)                     | -13,53<br>(1,52)                                             | --                                             | --        |
| 3        | Brexpiprazol (2 mg/deň)*            | 113 | 96,55<br>(19,20)                     | -14,95<br>(2,00)                                             | -7,32<br>(-13,04, -1,59)                       | 0,0124    |
|          | Brexpiprazol (4 mg/deň)             | 109 | 96,39<br>(15,73)                     | -11,49<br>(2,10)                                             | -3,86<br>(-9,71, 2,00)                         | 0,1959    |
|          | Placebo                             | 113 | 97,19<br>(19,27)                     | -7,63<br>(2,11)                                              | --                                             | --        |
| 4        | Brexpiprazol (2 mg/deň až 4 mg/deň) | 150 | 97,82<br>(10,25)                     | -19,99<br>(1,51)                                             | -4,1<br>(-8,2, 0,1)                            | 0,0560    |
|          | Placebo                             | 159 | 98,38<br>(10,30)                     | -15,93<br>(1,49)                                             | --                                             | --        |

SD štandardná odchýlka

SE štandardná chyba

Priemer LS priemer metódou najmenších štvorcov

CI interval spoľahlivosti

\* liečba štatisticky významne lepšia ako placebo

a rozdiel (brexpiprazol mínus placebo) od začatia liečby do šiesteho týždňa, vyjadrený ako zmena priemeru spočítaného metódou najmenších štvorcov

b Priemer LS, 95 % CI a p-hodnoty pri jednotlivých skúšaní boli odvodené z analýzy modelov zmiešaných účinkov pre opakované merania (Mixed effect Model Repeat Measurement – MMRM) nasledovne: ako konštanty boli použité centrum, typ liečby, návšteva a vzťah medzi návštevou a liečebnou intervenciou, kovarianciami boli vstupné hodnoty a vzťah medzi vstupnou hodnotou a danou návštevou. Bola použitá neštrukturovaná matica odchýliek a kovariancií.

Primárna štatistická analýza sa vykonala pomocou modelu MMRM s imputáciou náhodne chýbajúcich dát (Missing at Random – MAR). Výsledky analýzy citlivosti pomocou viacnásobnej imputácie podľa placebo (PMI) boli v súlade s primárnou analýzou.

Výsledky (hlavného) sekundárneho cieľového ukazovateľa a ďalšie cieľové ukazovatele zodpovedali hodnotám primárneho ukazovateľa.

V skúšaní 1 sa štatisticky významné vyššie zlepšenie CGI-S, hlavného sekundárneho cieľového ukazovateľa účinnosti, v 6. týždni preukázalo aj pri dávke 2 mg/deň a 4 mg/deň v porovnaní so skupinou na placebe. Vzhľadom na danú postupnosť testov sa vyššie zlepšenie CGI-S pri oboch dávkach 2 mg/deň aj 4 mg/deň môže akceptovať ako podporný dôkaz iba pre skúšania 2, 3 a 4 (pozri tabuľku 3).



**Tabuľka 3: Výsledky hlavných sekundárnych ukazovateľov účinnosti počas 6 týždňového skúšania v liečbe schizofrénie**

| Skúša<br>nie | Liečebná skupina                                     | n   | Hlavné meradlo sekundárnej účinnosti: CGI-S |                                                                          |                                                   |           |
|--------------|------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------|
|              |                                                      |     | Priemerné<br>východiskové<br>skóre (SD)     | Priemerná<br>zmena LS v<br>porovnaní s<br>východiskovou<br>hodnotou (SE) | Priemerný<br>rozdiel LS <sup>a</sup><br>(95 % CI) | p-hodnota |
| 1            | Brexpiprazol<br>(2 mg/deň)*                          | 181 | 4,90<br>(0,64)                              | -1,15<br>(0,08)                                                          | -0,33<br>(-0,56, -0,10)                           | 0,0056    |
|              | Brexpiprazol<br>(4 mg/deň)*                          | 178 | 4,81<br>(0,64)                              | -1,20<br>(0,08)                                                          | -0,38<br>(-0,61, -0,15)                           | 0,0012    |
|              | Placebo                                              | 181 | 4,84<br>(0,66)                              | -0,82<br>(0,09)                                                          | --                                                | --        |
| 2            | Brexpiprazol<br>(2 mg/deň)                           | 180 | 4,96<br>(0,65)                              | -0,99<br>(0,09)                                                          | -0,19<br>(-0,42, 0,05)                            | 0,1269    |
|              | Brexpiprazol<br>(4 mg/deň)*                          | 183 | 4,85<br>(0,64)                              | -1,19<br>(0,08)                                                          | -0,38<br>(-0,62, -0,15)                           | 0,0015    |
|              | Placebo                                              | 181 | 4,87<br>(0,61)                              | -0,81<br>(0,09)                                                          | --                                                | --        |
| 3            | Brexpiprazol<br>(2 mg/deň)*                          | 113 | 4,80<br>(0,78)                              | -0,84<br>(0,11)                                                          | -0,35<br>(-0,67, -0,03)                           | 0,0308    |
|              | Brexpiprazol<br>(4 mg/deň)                           | 109 | 4,71<br>(0,75)                              | -0,64<br>(0,12)                                                          | -0,16<br>(-0,48, 0,17)                            | 0,3461    |
|              | Placebo                                              | 113 | 4,73<br>(0,71)                              | -0,48<br>(0,12)                                                          | --                                                | --        |
| 4            | Brexpiprazol*<br>(2 mg/deň až 4 mg/deň) <sup>b</sup> | 150 | 4,96<br>(0,59)                              | -1,21<br>(0,08)                                                          | -0,27<br>(-0,49, -0,06)                           | 0,0142    |
|              | Placebo                                              | 159 | 4,94<br>(0,57)                              | -0,93<br>(0,08)                                                          | --                                                | --        |

SD štandardná odchýlka

SE štandardná chyba

Priemer LS priemer metódou najmenších štvorcov

CI interval spoľahlivosti

\* liečba štatisticky významne lepšia ako placebo

a rozdiel (brexpiprazol mínus placebo) od začatia liečby do šiesteho týždňa, vyjadrený ako zmena priemeru spočítaného metódou najmenších štvorcov

b priemerná dávka 3,5 mg/deň

### Skúšanie zachovania účinnosti

V skúšaní 5, čo bolo dlhodobé klinické hodnotenie zachovania účinku brexpiprazolu sledovaním doby, počas ktorej je oddialený hroziaci relaps schizofrénie, boli pacienti so schizofróniou, ktorí reagovali na liečbu brexpiprazolom v dávke 1 mg/deň až 4 mg/deň, stabilizovaní počas 12 týždňov až 36 týždňov a následne randomizovaní spôsobom dvojitého zaslepenia tak, že buď pokračovali v liečbe stabilizačnou dávkou brexpiprazolu (n = 96) alebo užívali placebo (n = 104), a to počas 52 týždňov alebo až kým došlo k relapsu.

V primárnej analýze času do nástupu relapsu sa u pacientov s brexpiprazolom preukázala výrazne dlhšia doba do relapsu v porovnaní s pacientmi na placebe ( $p < 0,0001$ ). V 52. týždni brexpiprazol (13,5 %) znížil riziko nástupu relapsu o 71 % v porovnaní s placebom (38,5 %). Počas stabilizácie brexpiprazol zlepšil klinickú symptomatológiu (podľa hodnotenia PANSS, CGI-S a CGI-I [metódou analýzy kovariancie (Analysis of Covariance – ANCOVA) posledného preneseného pozorovania (Last Observation Carried Forward – LOCF)]) a funkčný stav pacientov (podľa hodnotenia dotazníkom Global Assessment of Functioning (GAF) [metódou ANCOVA LOCF]). Tieto zlepšenia sa zachovali

počas 52-týždňovej, dvojito-zaslepanej, udržiavacej fázy u pacientov na brexpiprazole, pričom pacienti randomizovaní na placebo vykazovali zhoršenie skóre PANSS, CGI-S a CGI-I a skóre GAF [metódou ANCOVA LOCF]). Brexpiprazol zaistil lepšiu kompenzáciu príznakov a fungovania pacientov v porovnaní s placebom.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a bezpečnosť brexpiprazolu pri liečbe pediatrických pacientov so schizofréniou sa skúmala v jednom 6-týždňovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom a placebom kontrolovanom skúšaní (skúšanie 6) a v prebiehajúcom dlhodobom, 24-mesačnom otvorenom skúšaní. Krátkodobé skúšanie zahŕňalo 110 pacientov randomizovaných na brexpiprazol, 101 pacientov na aripiprazol na účely citlivosti testu a 104 pacientov na placebo s priemerným vekom 15 rokov.

V krátkodobom skúšaní (skúšanie 6) dostávali pacienti buď brexpiprazol 2 až 4 mg/deň, aripiprazol 10 až 20 mg/deň, alebo placebo.

Primárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako priemerná zmena od východiskovej hodnoty do 6. týždňa v celkovom skóre na škále pozitívnych a negatívnych syndrómov (PANSS).

Brexpiprazol 2 až 4 mg/deň a aripiprazol preukázali štatisticky významné zlepšenia v porovnaní s placebom v priemernej zmene oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANSS.

Predbežné analýzy z dlhodobého skúšania s flexibilnými dávkami brexpiprazolu 1 až 4 mg/deň ukázali pretrvávajúce zlepšenie príznakov od východiskovej hodnoty až do 24. mesiaca v celkovom skóre PANSS.

**Tabuľka 4: Výsledky primárnej účinnosti počas 6-týždňového skúšania v liečbe schizofrénie u pediatrických pacientov**

| Skúšanie | Liečebná skupina                     | n                | Primárny ukazovateľ účinnosti: PANSS |                                                              |                                             |           |
|----------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|
|          |                                      |                  | Priemerné východiskové skóre (SD)    | Priemerná zmena LS v porovnaní s východiskovou hodnotou (SE) | Priemerný rozdiel LS <sup>a</sup> (95 % IS) | p-hodnota |
| 6        | Brexpiprazol (2 mg/deň až 4 mg/deň)* | 110              | 101,06 (14,87)                       | -22,75 (1,49)                                                | -5,33 (-9,55, -1,10)                        | 0,0136    |
|          | Aripiprazol (10 mg/deň až 20 mg/deň) | 101              | 101,03 (13,08)                       | -23,95 (1,57)                                                | -6,53 (-10,8, -2,21)                        | 0,0032    |
|          | Placebo                              | 103 <sup>b</sup> | 102,17 (16,30)                       | -17,42 (1,58)                                                | --                                          | --        |

SD smerodajná odchýlka

SE štandardná chyba

Priemer LS priemer metódou najmenších štvorcov

IS interval spoľahlivosti

\* liečba štatisticky významne lepšia ako placebo

a rozdiel (brexpiprazol mínus placebo) od začatia liečby do šiesteho týždňa, vyjadrený ako zmena priemeru spočítaného metódou najmenších štvorcov

b Vzorka účinnosti zahŕňa liečených účastníkov, ktorí majú východiskovú hodnotu a aspoň 1 hodnotenie účinnosti po východiskovej hodnote pre celkové skóre PANSS.

Okrem toho sa farmakokinetická/farmakodynamická analýza považuje za podpornú pre porovnanie údajov o klinickej účinnosti medzi dospievajúcimi a dospelými so schizofréniou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Brexpiprazol sa vstrebáva po podaní tablety a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do

4 hodín po podaní jednorazovej dávky; absolútna biologická dostupnosť tabletovej liekovej formy je 95,1 %. Rovnovážne koncentrácie brexpiprazolu sa dosiahnu v priebehu dávkovania do 10 dní až 12 dní. Podanie tablety so 4 mg brexpiprazolu s bežným jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo výrazný vplyv na  $C_{\max}$  ani AUC brexpiprazolu. Po jednorazovom a viacnásobnom podaní jednej dennej dávky sa expozícia brexpiprazolu ( $C_{\max}$  a AUC) zvýšila priamo úmerne k podanej dávke. Na základe štúdií *in vivo* brexpiprazol nie je substrátom ani inhibítorom efluxných transportérov, ako napríklad typov MDR 1 (multi drug resistance) (P-gp) a BCRP.

### Distribúcia

Distribučný objem brexpiprazolu po intravenóznom podaní je vysoký ( $1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$ ), čo naznačuje extravaskulárnu distribúciu. Brexpiprazol sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (viac ako 99 %), na sérový albumín a  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín a väzba na proteíny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Na základe výsledkov štúdií *in vitro* viazanie brexpiprazolu na proteíny nie je ovplyvnené warfarínom, diazepamom ani digitoxínom.

### Biotransformácia

Na základe štúdií metabolizmu *in vitro* použitím rekombinantného ľudského cytochrómu P450 sa preukázalo, že metabolizmus brexpiprazolu prebieha cez CYP3A4 a CYP2D6 a vedie k tvorbe oxidačných metabolitov. Na základe údajov *in vitro* brexpiprazol preukázal malú až žiadnu inhibíciu iných izoenzýmov CYP450. Metabolizácia brexpiprazolu *in vivo* prebieha hlavne cez CYP3A4 a CYP2D6, čo vedie k tvorbe oxidačných metabolitov. Iba jeden z metabolitov, DM-3411, je prítomný v plazme s viac ako 10 % plazmatickou expozíciou.

DM-3411 predstavuje 23,1 % až 47,7 % plazmatickej expozície (AUC) brexpiprazolu v rovnovážnom stave. Je potrebné pripomenúť, že predklinické štúdie *in vivo* preukázali, že pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách brexpiprazolu bola koncentrácia DM-3411 v mozgu pod limitom detekcie. Nepredpokladá sa teda, že DM-3411 prispieva k liečebným účinkom brexpiprazolu.

### Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke brexpiprazolu značeného izotopom [ $^{14}\text{C}$ ] bolo približne 24,6 % podanej rádioaktívne značenej látky zistenej v moči a približne 46 % v stolici. Menej ako 1 % nezmeneného brexpiprazolu sa vylúčilo močom a približne 14 % perorálnej dávky sa vylúčilo v nezmenenej forme stolicou. Zdanlivý perorálny klírens tablety s obsahom brexpiprazolu po podaní raz denne je  $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$ . Po viacnásobnom podaní brexpiprazolu raz denne je terminálny eliminačný polčas brexpiprazolu 91,4 hodín a jeho hlavného metabolitu, DM-3411, 85,7 hodín.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika brexpiprazolu je priamo úmerná dávke a nemení sa podľa času po jednorazovom (0,2 mg až 8 mg) ani viacdennom (0,5 mg až 4 mg) podávaní raz denne.

### Farmakokinetika u osobitných populácií pacientov

#### *Vek*

Po jednorazovom podaní brexpiprazolu (2 mg) sa u starších osôb (starších ako 65 rokov) preukázala podobná systémová expozícia brexpiprazolu ( $C_{\max}$  a AUC) ako u dospelých osôb (vo veku 18 rokov až 45 rokov, pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Pohlavie*

V populačnej farmakokinetickej (FK) analýze boli zaznamenané klinicky relevantné rozdiely vo FK parametroch vo vzťahu k pohlaviu. Expozícia (AUC) brexpiprazolu u žien sa odhadovala o 25 % vyššia ako u mužov (pozri časť 4.8).

### *Rasa*

Aj keď neboli vykonané žiadne špecifické farmakokinetické štúdie, v populačnej FK analýze neboli zaznamenané žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach brexpiprazolu vo vzťahu k rase.

### *Genotyp CYP2D6*

Farmakokinetická analýza populácie preukázala, že pomalí metabolizátori CYP2D6 majú o 47 % vyššiu expozíciu brexpiprazolu ako extenzívni metabolizátori (pozri časť 4.2).

### *Fajčenie*

Na základe štúdií *in vitro* s ľudskými pečňovými enzýmami brexpiprazol nie je substrátom CYP1A2. Fajčenie by preto nemalo mať vplyv na farmakokinetiku brexpiprazolu.

### *Porucha funkcie obličiek*

U osôb (n = 10) so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) došlo k zvýšeniu AUC perorálneho brexpiprazolu (3 mg jednorazová dávka) v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb o 68 %, pričom  $C_{max}$  bola nezmenená. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $CL_{cr} < 60$  ml/minúta) sa má maximálna odporúčaná dávka znížiť na 3 mg raz denne (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie pečene*

U osôb (n = 22) s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, B a C) sa AUC perorálneho brexpiprazolu (2 mg jednorazová dávka) v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých osôb zvýšila o 24 % pri miernej poruche funkcie pečene, o 60 % pri stredne závažnej poruche funkcie pečene a zostal nezmenený pri závažnej poruche funkcie pečene. Pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B a C) sa má maximálna odporúčaná dávka znížiť na 3 mg raz denne (pozri časť 4.2).

### *Pediatrická populácia*

Štúdia farmakokinetiky (FK) s viacerými dávkami (0,5, 1, 2, 3 alebo 4 mg/deň) sa vykonala u 24 pediatrických pacientov vo veku 13 až 17 rokov. Populačná analýza FK ukázala, že systémová expozícia ( $C_{max}$  a AUC) brexpiprazolu u pediatrických pacientov (vo veku 13 až 17 rokov) bola porovnateľná s expozíciou u dospelých pacientov v rozsahu dávok od 0,5 do 4 mg.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky pozorované v toxikologických štúdiách po opakovanom podávaní u potkanov a opíc boli spojené najmä s vystupňovaním farmakologického účinku brexpiprazolu. Pre samice ani samce potkanov a opice nebolo možné na základe hodnôt  $AUC_{0-24 h}$  pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (MRHD) 4 mg/deň odvodiť žiadnu bezpečnostnú toleranciu.

### Kardiovaskulárna toxicita

Po perorálnom podaní brexpiprazolu v štúdiách farmakologickej bezpečnosti u samcov psov pri vedomí, v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u samcov a samíc opíc a v štúdiách toxicity u šteniat oboch pohlaví došlo k poklesu krvného tlaku a predĺženiu intervalu QT. Účinok brexpiprazolu na pokles krvného tlaku sa pripisuje predpokladanej blokáde  $\alpha_1$ -adrenoceptorov v periférnych krvných cievach.

### Genotoxicita, karcinogenita

Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* pri klinicky relevantných expozíciách brexpiprazol nevykazoval genotoxický potenciál. Brexpiprazol podaný perorálne nezvýšil výskyt nádorov v 2-ročnej štúdii karcinogenity u samcov ani samíc potkanov a u samcov myší pri expozíciách až do 4,4-násobku a 3,1-násobku MRHD. U samíc myší bol pozorovaný zvýšený výskyt adenokarcinómu mliečnych žliaz, adenoskvamózneho karcinómu a pars distalis adenómu hypofýzy pri podobnej alebo dokonca nižšej klinicky relevantnej expozícii. Tieto endokrinné nádory spôsobené prolaktínom boli pozorované

aj u hlodavcov pri iných antipsychotikách a ich klinický význam nie je známy.

### Reprodukčná toxicita

Brexpiprazol podávaný perorálne nemal vplyv na plodnosť samcov potkanov, predĺžil však štádium diestru a znížil plodnosť u samic potkanov pri podobnej alebo dokonca nižšej hladine expozície ako tie, ktoré boli dosiahnuté pri MRHD. Pri klinickej expozícii 4,1× vyššej ako MRHD bol pozorovaný významný nárast preimplantačných strát plodu. V štúdiách embryofetálnej/vývinovej toxicity nemal brexpiprazol teratogénne účinky pri perorálnom podávaní potkanom až do hodnôt expozície (na základe údajov od nebrezivých samic) klinicky dosahovaných pri MRHD. U králikov boli zistené malformácie stavcov, a to u troch plodov z dvoch vrhov po perorálnom podávaní brexpiprazolu v dávkach spôsobujúcich toxicitu u matky (približne 16,5- násobok klinickej expozície pri MRHD).

Pri perorálnych dávkach brexpiprazolu toxických pre matku sa v štúdiách prenatalnej a postnatalnej vývinovej toxicity u potkanov prejavil oneskorený rast a telesný vývin a znížená životaschopnosť potomstva.

Po perorálnom podaní brezivým potkanom bol preukázaný prenos brexpiprazolu na plod a do mlieka pri koncentráciách, ktoré boli vo všeobecnosti porovnateľné s hladinami pozorovanými v krvi matky.

### Hodnotenie environmentálneho rizika (Environmental risk assessment – ERA)

Brexpiprazol je vysoko perzistentný a bioakumulatívny, nie je však toxický pre životné prostredie: problémom môže byť postupný nárast koncentrácie brexpiprazolu v potravinových reťazcoch suchozemskej fauny (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Monohydrát laktózy  
Kukuričný škrob  
Mikrokryštalická celulóza  
Hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná  
Hydroxypropylcelulóza  
Stearan horečnatý  
Čistená voda

#### Obal tablety

Hypromelóza (E 464)  
Mastenec (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)

#### *RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý, červený, čierny)

#### *RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý, červený)

#### *RXULTI 1 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý)

RXULTI 2 mg filmom obalené tablety

Oxid železitý (E 172) (žltý, čierny)

RXULTI 3 mg filmom obalené tablety

Oxid železitý (E 172) (červený, čierny)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky pre uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

RXULTI 0,25 mg a 0,5 mg filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet v hliníkových/PVC blistroch.

RXULTI 1 mg filmom obalené tablety

10, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet v hliníkových/PVC blistroch.

RXULTI 2 mg, 3 mg a 4 mg filmom obalené tablety

28 alebo 56 filmom obalených tabliet v hliníkových/PVC blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/001 (28 filmom obalené tablety)

RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/002 (28 filmom obalené tablety)

RXULTI 1 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/003 (10 filmom obalené tablety)

EU/1/18/1294/004 (28 filmom obalené tablety)

EU/1/18/1294/008 (56 filmom obalené tablety)

RXULTI 2 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/005 (28 filmom obalené tablety)

EU/1/18/1294/009 (56 filmom obalené tablety)

RXULTI 3 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/006 (28 filmom obalené tablety)

EU/1/18/1294/010 (56 filmom obalené tablety)

RXULTI 4 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1294/007 (28 filmom obalené tablety)

EU/1/18/1294/011 (56 filmom obalené tablety)

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. júla 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. máj 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,25 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1294/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 0,25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1294/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 0,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 1 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 1 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 1 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 2 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 2 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 2 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 3 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 3 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 3 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ SKLADAČKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 4 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg brexpiprazolu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

RXULTI 4 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

RXULTI 4 mg filmom obalené tablety  
brexpiprazol

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

**RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety**

**RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety**

**RXULTI 1 mg filmom obalené tablety**

**RXULTI 2 mg filmom obalené tablety**

**RXULTI 3 mg filmom obalené tablety**

**RXULTI 4 mg filmom obalené tablety**

brexpiprazol

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je RXULTI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RXULTI
3. Ako užívať RXULTI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať RXULTI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je RXULTI a na čo sa používa**

RXULTI obsahuje liečivo brexpiprazol a patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká.

Používa sa na liečbu schizofrénie u dospelých a dospelievajúcich pacientoch vo veku 13 a viac rokov – ochorenie charakterizované príznakmi, ako sú počutie, videnie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú, podozrievavosť, nesúvislá reč a správanie a citová plochosť. Ľudia s týmto stavom sa môžu tiež cítiť depresívne, previnilo, úzkostlivo alebo napäto.

RXULTI pomáha udržať príznaky pod kontrolou a predchádza ich opätovnému výskytu v priebehu liečby.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete RXULTI**

#### **Neužívajte RXULTI**

- ak ste alergický na brexpiprazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

#### **Upozornenia a opatrenia**

Ihneď sa obráťte na svojho lekára:

- ak sa u vás prejaví kombinácia horúčky, potenia, zrýchleného dýchania, stuhnutosti svalov a závratu alebo spavosti (môže to byť prejavom neuroleptického malígneho syndrómu).
- ak máte akékoľvek myšlienky alebo pocity o sebapoškodzovaní alebo spáchaní samovraždy. Samovražedné myšlienky a správanie sú pravdepodobnejšie na začiatku liečby.
- ak vaša rodina/ošetrovatelia spozorujú vznik nutkania alebo túžbu správať sa pre vás

neobvyklým spôsobom, alebo že nemôžete odolať impulzom, pudu alebo pokušeniu vykonávať určité činnosti, ktoré môžu poškodiť vás alebo iných. Označuje sa to ako porucha kontroly impulzov a môže zahŕňať správanie, ako je patologické hráčstvo, nadmerné jedenie alebo mŕňanie peňazí, nezvyčajne vysoký záujem o sex alebo zvýšený výskyt alebo intenzita sexuálnych myšlienok a pocitov. Môže byť potrebné, aby vám lekár upravil dávku alebo aby ukončil podávanie lieku.

- ak máte problémy pri prehltaní.
- ak máte alebo ste mali nízky počet bielych krviniek v krvi a dostanete horúčku, alebo sa u vás vyskytne iný prejav infekcie. Príkladom môžu byť prípady, keď iné lieky spôsobili pokles vašich bielych krviniek v minulosti. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať počet bielych krviniek vo vašej krvi, aby minimalizoval riziko vzniku ochorení nazývaných leukopénia, neutropénia a agranulocytóza. Je dôležité, aby bola vaša krv pravidelne vyšetrovaná, pretože by to mohlo byť smrteľné. Váš lekár okamžite ukončí liečbu, ak je počet bielych krviniek vo vašej krvi príliš nízky.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik predtým, ako začnete užívať RXULTI alebo počas liečby, ak:

- máte alebo ste mali problémy so srdcom alebo ste v minulosti mali cievnu mozgovú príhodu, obzvlášť ak viete, že máte iné rizikové faktory pre cievnu mozgovú príhodu.
- máte demenciu (strata pamäti alebo iných rozumových schopností), najmä ak ste starší.
- máte nepravidelný tep srdca alebo niekto iný vo vašej rodine mal nepravidelný tep srdca (vrátane takzvaného predĺženia intervalu QT zaznamenaného na EKG). Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.
- máte nerovnováhu elektrolytov (problémy s množstvom solí vo vašej krvi).
- máte alebo ste mali vysoký krvný tlak.
- ste v minulosti mali krvné zrazeniny alebo ak ich mal niekto z vašej rodiny, keďže lieky na schizofréniu boli spájané s tvorbou krvných zrazenín.
- mávate závraty pri vstávaní z dôvodu poklesu krvného tlaku, čo môže spôsobiť mdloby.
- ste v minulosti mali problémy s pohybmi nazývané extrapyramídové symptómy (EPS). Môžu zahŕňať trhavé pohyby, sťahy (spazmy), nepokojné alebo pomalé pohyby.
- ste niekedy zažili alebo začínate zažívať nepokoj alebo neschopnosť pokojne sedieť. Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť v skoršej fáze liečby. Ak sa to stane, obráťte sa na svojho lekára.
- máte cukrovku alebo rizikové faktory pre cukrovku (napr. obezita alebo niekto z vašej rodiny má cukrovku). Váš lekár vám bude musieť pravidelne kontrolovať hladinu cukru v krvi, keďže užívaním tohto lieku môže dôjsť k jej zvýšeniu. Prejavmi zvýšenej hladiny cukru v krvi sú nadmerný smäd, veľký objem moču, zvýšenie chuti do jedla a pocit slabosti.
- ste v minulosti mali záchvaty (kŕče) alebo epilepsiu.
- ste niekedy vdýchli jedlo, žalúdočnú kyselinu alebo sliny do pľúc, čo spôsobilo ochorenie nazývané aspiračná pneumónia.
- máte zvýšené hladiny hormónu prolaktínu alebo máte nádor na podmozgovej žľaze.

#### *Nárast telesnej hmotnosti*

Tento liek môže spôsobiť významný nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže ovplyvniť vaše zdravie. Váš lekár bude preto pravidelne kontrolovať vašu hmotnosť a obsah tuku v krvi.

#### *Telesná teplota*

Počas užívania RXULTI sa vyhýbajte prehriatiu alebo dehydratácii (strate tekutín). Nepreháňajte to s cvičením a pite veľké množstvo vody.

#### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa nesmie používať u detí mladších ako 13 rokov. Bezpečnosť a účinnosť u týchto pacientov nebola hodnotená.

#### **Iné lieky a RXULTI**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.



RXULTI môže zvyšovať účinok liekov používaných na zníženie krvného tlaku. Nezabudnite povedať svojmu lekárovi, že užívate liek, ktorý udržiava váš krvný tlak pod kontrolou.

Pri užívaní RXULTI súbežne s inými liekmi môže byť potrebná úprava dávky RXULTI alebo iných liekov. Je obzvlášť dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili užívanie nasledujúcich liekov:

- lieky na úpravu srdcového rytmu (napr. chinidín),
- antidepresíva alebo rastlinné lieky na liečbu depresie a úzkosti (napr. fluoxetín, paroxetín, ľubovník bodkovaný),
- lieky proti plesniam (napr. ketokonazol, itraconazol),
- niektoré lieky na liečbu infekcie HIV (napr. ritonavir),
- antikonvulzíva (lieky proti kŕčom) na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, fenobarbital),
- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napríklad klaritromycín),
- niektoré antibiotiká na liečbu tuberkulózy (ako napríklad rifampicín),
- lieky, ako moxifloxacin (antibiotikum), o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (dôležitý faktor na meranie funkcie vášho srdca na elektrokardiograme [EKG]),
- lieky ovplyvňujúce koncentrácie solí vo vašom tele (spôsobujú tzv. nerovnováhu elektrolytov), napríklad tablety na močenie, ako je furosemid, bendroflumetiazid,
- lieky zvyšujúce hladinu enzýmu zvaného kreatínfosfokináza (CPK), napríklad lieky známe ako statíny ako simvastatín na zníženie hladiny cholesterolu v krvi,
- lieky, ktoré ovplyvňujú centrálny nervový systém ako kodeín (liek potláčajúci kašeľ) alebo morfin (používaný na liečbu silnej bolesti).

### **RXULTI a jedlo a alkohol**

RXULTI je možné užívať s jedlom alebo bez jedla. Vyhýbajte sa alkoholu, pretože môže ovplyvňovať účinok tohto lieku.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

RXULTI sa neodporúča používať počas tehotenstva. Ak ste v plodnom veku, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby RXULTI. U novonarodených detí matiek, ktoré používali tento liek v posledných troch mesiacoch tehotenstva, sa môžu prejaviť nasledovné príznaky: tras, stuhnutosť svalov a/alebo svalová slabosť, ospalosť, nepokoj, problémy s dýchaním a ťažkosti pri dojčení. Ak sa u vášho dieťaťa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

Poraďte sa so svojím lekárom ako najlepšie dojsť svoje dieťa, ak užívate RXULTI. Váš lekár zváži prínos liečby pre vás a prínos dojčenia pre vaše dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Existuje možnosť, že by tento liek mohol ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Predtým, ako budete viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje sa uistite, či nepocítujete závrat alebo ospalosť. Nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak si nie ste istý, či vás tento liek negatívne neovplyvňuje.

### **RXULTI obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať RXULTI**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš liek budete zvyčajne dostávať vo zvyšujúcich sa dávkach nasledovne:

Pre dospelých:

- prvé 4 dni užívajte 1 miligramovú filmom obalenú tabletu denne,
- v 5. deň až 7. deň užite dve 1 miligramové filmom obalené tablety denne,
- od 8. dňa užívajte každý deň jednu filmom obalenú tabletu v sile, ktorú vám predpísal váš lekár.

Pre pediatrických pacientov:

- prvé 4 dni užívajte 0,5 miligramovú filmom obalenú tabletu denne,
- v 5. deň až 7. deň užite jednu 1 miligramovú filmom obalenú tabletu denne,
- od 8. dňa užívajte každý deň jednu filmom obalenú tabletu v sile, ktorú vám predpísal váš lekár.

Lekár vám však môže predpísať nižšiu alebo vyššiu dávku až do maximálnej dávky 4 mg raz denne.

Nie je dôležité, či liek užijete s jedlom alebo bez jedla.

Ak ste pred začatím liečby RXULTI užívali iné lieky na liečbu schizofrénie, váš lekár rozhodne o tom, či vysadiť iný liek postupne alebo ihneď a ako upraviť dávku RXULTI. Váš lekár vás taktiež bude informovať o postupe ako prejsť z RXULTI na iný liek.

*Pacienti s problémami s obličkami*

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť vašu dávku tohto lieku.

*Pacienti s problémami s pečeňou*

Ak máte problémy s pečeňou, váš lekár môže upraviť vašu dávku tohto lieku.

#### **Ak užijete viac RXULTI, ako máte**

Ak ste užili viac RXULTI, ako je vaša predpísaná dávka, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo miestnu nemocnicu. Nezabudnite so sebou zobrať aj balenie tohto lieku, aby bolo jasné, aký liek ste užili.

#### **Ak zabudnete užiť RXULTI**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte zabudnutú dávku a pokračujte obvyklým spôsobom. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dve alebo viac dávok, obráťte sa na svojho lekára.

#### **Ak prestanete užívať RXULTI**

Ak prestanete užívať tento liek, prestane účinkovať. Aj ak sa cítite lepšie, nemeňte ani neprestávajúce užívať dennú dávku lieku RXULTI, ak vám to neodporučí lekár, pretože príznaky sa môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby sa u vás môžu vyskytnúť tieto závažné vedľajšie účinky, ktoré vyžadujú okamžitú lekársku starostlivosť.

**Ihneď** sa obráťte na svojho lekára, ak máte:

- myšlienky alebo pocity týkajúce sa sebaopoškodzovania alebo spáchania samovraždy alebo pokusu o samovraždu (*menej častý vedľajší účinok* - môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb).
- kombináciu horúčky, potenia, stuhnutosti svalov a ospalosť alebo spavosť. Môže ísť o prejavy tzv. neuroleptického malígneho syndrómu (nie je známe koľko osôb môže postihovať).
- nepravidelný srdcový tep, ktorý môže byť spôsobený neobvyklými nervovými impulzmi v srdci, neobvyklé výsledky počas vyšetrenia srdca (EKG), predĺženie QT intervalu - nie je známe, koľko osôb môže postihovať.
- príznaky spojené s krvnými zrazeninami v žilách, predovšetkým na nohách (príznaky zahŕňajú

opuch, bolesť a sčervenanie na nohe), ktoré môžu putovať krvnými cievami do pľúc a tak spôsobovať bolesť na hrudníku a dýchacie ťažkosti (*menej častý vedľajší účinok* - môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb).

#### Ďalšie vedľajšie účinky

*Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):*

- pri vyšetreniach krvi môže váš lekár zistiť vyššie množstvá prolaktínu v krvi.

*Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):*

- vyrážka,
- nárast telesnej hmotnosti,
- akatízia (neprijemný pocit vnútorného nepokoja a pretrvávajúca potreba neustále byť v pohybe),
- závrat,
- triaška,
- pocit ospalosti,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- bolesť v hornej časti brucha,
- bolesť chrbta,
- bolesť rúk, nôh alebo oboje,
- pri vyšetreniach krvi môže váš lekár zistiť vyššie množstvá kreatínkinázy (nazývaná aj kreatínfosfokináza) v krvi (enzým potrebný pre funkciu svalov).

*Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):*

- alergická reakcia (napr. opuch úst, jazyka, tváre a hrdla, svrbenie, žihľavka),
- parkinsonizmus, zdravotný stav s mnohými rôznymi príznakmi, ktoré zahŕňajú znížené alebo spomalené pohyby, spomalené myslenie, trhavé pohyby pri ohýbaní končatín (fenomén ozubeného kola), šuchtavá chôdza, tras, znížená schopnosť alebo neschopnosť použiť mimiku, svalová stuhnutosť, slintanie,
- závraty pri vstávaní z dôvodu poklesu krvného tlaku, čo môže spôsobiť mdloby,
- kašeľ,
- kazivosť zubov alebo diery v zuboch (zubné kazy),
- plynatosť,
- bolesť svalov,
- vyšší krvný tlak,
- pri vyšetreniach krvi môže váš lekár zistiť vyššie množstvá triacylglycerolov (určité typy tukov) v krvi,
- pri vyšetreniach krvi môže váš lekár zistiť nárast hladiny pečeneových enzýmov.

*Ostatné vedľajšie účinky (nie je známe, koľko osôb môžu postihovať):*

- záchvat,
- svalová slabosť, citlivosť alebo bolesť a obzvlášť, ak sa zároveň necítite dobre, máte vysokú teplotu alebo tmavý moč. Môže to byť spôsobené neobvyklým rozkladom svalov, čo môže byť život ohrozujúce a viesť k problémom s obličkami (stav nazývaný rabdomyolýza),
- abstinenčné príznaky u novorodencov, ak matka tento liek užívala počas tehotenstva,
- neschopnosť odolať nutkaniu, pudu alebo pokušeniu vykonať činnosť, ktorá môže ohroziť vás alebo iných, čo môže zahŕňať:
  - silné nutkanie k nadmernému patologickému hráčstvu napriek závažným osobným alebo rodinným následkom,
  - zmenený alebo zvýšený záujem o sex a sexuálne správanie významne sa dotýkajúce vás alebo iných, napríklad zvýšená sexuálna túžba,
  - nekontrolovateľné nadmerné nakupovanie,
  - prejedanie sa (jedenie veľkých množstiev jedla v krátkom čase) alebo chorobné jedenie (jedenie väčšieho množstva jedla než normálne a viac než je potrebné na utíšenie hladu).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto prejavov správania, povedzte to lekárovi. Porozpráva sa s vami o spôsoboch zvládnutia alebo zmiernenia príznakov.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať RXULTI

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo RXULTI obsahuje

- Liečivo je brexpiprazol.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,25 mg brexpiprazolu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg brexpiprazolu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg brexpiprazolu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg brexpiprazolu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg brexpiprazolu.  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg brexpiprazolu.
- Ďalšie zložky sú:

#### Jadro tablety:

Monohydrát laktózy (pozri časť 2 „RXULTI obsahuje laktózu“), kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná; hydroxypropylcelulóza, stearan horečnatý, čistená voda.

#### Obal tablety:

Hypromelóza (E 464), mastenec (E 553b), oxid titaničitý (E 171).

#### *RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý, červený, čierny)

#### *RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý, červený)

#### *RXULTI 1 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý)

#### *RXULTI 2 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (žltý, čierny)

#### *RXULTI 3 mg filmom obalené tablety*

Oxid železitý (E 172) (červený, čierny)

## **Ako vyzerá RXULTI filmom obalené tablety a obsah balenia**

### RXULTI 0,25 mg filmom obalené tablety

Svetlohnedé, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „0.25“ na jednej strane.

### RXULTI 0,5 mg filmom obalené tablety

Svetlooranžové, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „0.5“ na jednej strane.

### RXULTI 1 mg filmom obalené tablety

Svetložlté, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „1“ na jednej strane.

### RXULTI 2 mg filmom obalené tablety

Svetlozelené, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „2“ na jednej strane.

### RXULTI 3 mg filmom obalené tablety

Svetlofialové, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „3“ na jednej strane.

### RXULTI 4 mg filmom obalené tablety

Biele, okrúhle, mierne vypuklé so zaoblenými hranami s priemerom 6 mm, s vyrazeným „BRX“ a „4“ na jednej strane.

RXULTI filmom obalené tablety sa dodávajú v hliníkových/PVC blistroch s obsahom 10, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dánsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 69 1700860

**Nederland**

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

**Eesti**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +40 21319 88 26

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 8 54528660

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.