

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg brexpiprazol.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 45,8 mg laktos (som monohydrat).

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg brexpiprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 45,5 mg laktos (som monohydrat).

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 1 mg brexpiprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 45 mg laktos (som monohydrat).

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 2 mg brexpiprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 44,1 mg laktos (som monohydrat).

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 3 mg brexpiprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 43,1 mg laktos (som monohydrat).

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg brexpiprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller cirka 42,2 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

Ljust brun, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.25 på ena sidan.

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

Ljust orange, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.5 på ena sidan.

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

Ljust gul, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 1 på ena sidan.

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

Ljust grön, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 2 på ena sidan.

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

Ljust lila, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 3 på ena sidan.

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 4 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

RXULTI är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna och ungdomar i åldern 13 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxen population

Den rekommenderade startdosen för brexpiprazol är 1 mg en gång om dagen under dag 1 till 4.

Baserat på patientens kliniska svar och tolerabilitet kan brexpiprazoldosen titreras till 2 mg en gång dagligen under dag 5 till 7 och därefter till 4 mg under dag 8.

Rekommenderad måldos ligger mellan 2 mg och 4 mg en gång dagligen. Den högsta rekommenderade dagsdosen är 4 mg.

Pediatrisk population

Den rekommenderade startdosen för brexpiprazol är 0,5 mg en gång dagligen under dag 1 till 4.

Brepiprazoldosen bör titreras till 1 mg en gång dagligen under dag 5 till 7 och därefter till 2 mg under dag 8. Baserat på kliniska svar och tolerabilitet kan dosökningar göras varje vecka i steg om 1 mg.

Rekommenderad måldos ligger mellan 2 mg och 4 mg en gång dagligen. Den högsta rekommenderade dagsdosen är 4 mg.

Byte från andra antipsykotika till brexpiprazol

Vid byte från andra antipsykotika till brexpiprazol bör gradvis korstitrering övervägas, med gradvis utsättning av den föregående behandlingen medan brexpiprazolbehandlingen inleds.

Byte till andra antipsykotika från brexpiprazol

Vid byte till andra antipsykotika från brexpiprazol behövs ingen gradvis korstitrering. Det nya antipsykotiska läkemedlet bör sättas in med lägsta dos medan brexpiprazol sätts ut. Observera att

plasmakoncentrationen av brexpiprazol sjunker gradvis och att medlet eliminerats helt efter 1 till 2 veckor

Speciella patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt för brexpiprazol vid behandling av schizofreni hos patienter i åldrarna 65 år eller äldre har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.2). Det är inte möjligt att rekommendera någon lägsta dos som är verksam/säker för denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Den högsta rekommenderade dosen till patienter med måttlig till svår nedsättning av njurfunktionen är reducerad till 3 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Den högsta rekommenderade dosen till patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen (Child–Pugh-poäng ≥ 7) är reducerad till 3 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Patienter med långsam metabolisering via CYP2D6

Dosjustering till hälften av den rekommenderade dosen krävs för patienter med känd långsam metabolisering via CYP2D6. Ytterligare dosändringar till en fjärdedel av den rekommenderade dosen krävs för patienter med känd långsam metabolisering via CYP2D6 som samtidigt tar starka eller medelstarka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Dosjustering på grund av interaktioner

Dosen ska justeras för patienter som samtidigt tar starka CYP3A4-hämmare/-inducerare eller starka CYP2D6-hämmare. Om CYP3A4-hämmaren/-induceraren eller CYP2D6-hämmaren sätts ut, kan brexpiprazoldosen behöva återställas till den dos som användes innan den samtidiga behandlingen sattes in (se avsnitt 4.5). Om biverkningar uppstår trots att dosen av RXULTI har justerats, bör en förnyad bedömning göras av nödvändigheten av samtidig användning av RXULTI och CYP2D6-hämmare eller CYP3A4-hämmare.

Tabell 1: Justering av RXULTI-dosen till patienter med långsam metabolisering via CYP2D6 och vid samtidig användning av CYP-hämmare/-inducerare

Faktorer	Justerad dos
Patienter med långsam metabolisering via CYP2D6	
Patienter med känd långsam metabolisering via CYP2D6	Administrera halva den rekommenderade dosen
Patienter med känd långsam metabolisering via CYP2D6 som tar starka/medelstarka CYP3A4-hämmare	Administrera en fjärdedel av den rekommenderade dosen
Patienter som tar CYP2D6-hämmare och/eller CYP3A4-hämmare	
Starka CYP2D6-hämmare	Administrera halva den rekommenderade dosen
Starka CYP3A4-hämmare	Administrera halva den rekommenderade dosen
Starka/medelstarka CYP2D6-hämmare tillsammans med starka/medelstarka CYP3A4-hämmare	Administrera en fjärdedel av den rekommenderade dosen

Patienter som tar starka CYP3A4-inducerare

Om brexpiprazol används tillsammans med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin) till en patient som stabiliserats på brexpiprazol, är det nödvändigt att titrera den dagliga dosen av brexpiprazol stegvis upp till den dubbla rekommenderade dosen under 1 till 2 veckors tid. Ytterligare dosjustering, som mest upp till tredubbel rekommenderad daglig dos, kan därefter göras vid behov i enlighet med det kliniska svaret. Den dagliga dosen får inte överskrida 12 mg när brexpiprazol används tillsammans med starka CYP3A4-inducerare. Dosering uppdelad på två tillfällen om dagen är att föredra eftersom dosering en gång om dagen medför en stor fluktuation mellan max- och minvärden (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-inducerare utövar sin verkan på ett tidsberoende sätt och det kan ta minst två veckor att uppnå maximal effekt efter insättningen. Omvänt, kan det efter utsättningen ta minst två veckor innan CYP3A4-induceringen avtar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av brexpiprazol till barn och ungdomar yngre än 13 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ska sväljas.

De filmdragerade tablettorna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det ta flera dagar upp till några veckor innan någon förbättring av patientens kliniska tillstånd inträder. Patienter ska följas noggrant under hela denna period.

Själv mordstankar och självmordsbeteende

Förekomst av självmordsbeteende är förknippat med psykosjukdomar och förstämningssyndrom, och har i vissa fall rapporterats kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling, även vid behandling med brexpiprazol (se avsnitt 4.8). Högriskpatienter ska följas upp noggrant vid antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Brepiprazol har inte utvärderats hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt/ischemisk hjärtsjukdom eller kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom, eftersom sådana patienter exkluderats från kliniska prövningar.

Brepiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni (inklusive accelererad eller malign hypertoni).

QT-förlängning

Patienter som behandlas med antipsykotika kan utveckla QT-förlängning. I kliniska prövningar har endast ett fåtal, icke allvarliga, QT-förlängningar rapporterats med brexpiprazol. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av brexpiprazol till patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller QT-förlängning inom familjen, elektrolytrubbning eller vid samtidig medicinering med läkemedel som antas förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Venös tromboembolism

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med brexpiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas.

Ortostatisk hypotoni och synkope

Biverkningar i samband med ortostatisk hypotoni kan innefatta yrsel, svimningskänsla och takykardi. Dessa risker är i allmänhet störst i början av behandlingen med antipsykotika och under upptrappning av dosen. Patienter med ökad risk för dessa biverkningar (t.ex. äldre) eller patienter som löper ökad risk att utveckla komplikationer på grund av hypotoni kan innefatta bland annat de som är

dehydrerade, hypovolemiska, under behandling med blodtryckssänkande medel, har anamnes på sjukdom i hjärt-kärlsystemet (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, ischemi eller överledningsstörningar), har anamnes på cerebrovaskulär sjukdom eller antipsykotika-naiva patienter. Hos sådana patienter bör lägre startdos och långsammare titrering övervägas, och ortostatiska vitala tecken bör övervakas (se avsnitt 4.2).

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Ett potentiellt dödligt symtomkomplex som kallas malignt neuroleptikasyndrom (MNS) har rapporterats i samband med behandling med antipsykotika, också med brexpiprazol (se avsnitt 4.8). Kliniska manifestationer av MNS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärtrytmstörningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rhabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på MNS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska manifestationer av MNS, måste brexpiprazol omedelbart sättas ut.

Extrapyramidala symtom (EPS)

Extrapyramidala symtom (inklusive akut dystoni) är kända klasseffekter av antipsykotika. Brexpiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd anamnes på EPS.

Tardiv dyskinesi

Ett syndrom med potentiellt irreversibla, ofrivilliga dyskinetiska rörelser kan utvecklas hos patienter som behandlas med antipsykotika. Även om syndromets utbredning förefaller vara störst bland äldre, särskilt äldre kvinnor, är det omöjligt att förlita sig på prevalensuppskattningar för att, vid den antipsykotiska behandlingens början, förutsäga vilka patienter som sannolikt kommer att utveckla syndromet. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med brexpiprazol ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas. Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

Cerebrovaskulära biverkningar

I placebokontrollerade prövningar med vissa antipsykotika till äldre patienter med demens, fanns en högre förekomst av cerebrovaskulära biverkningar (stroke och transitoriska ischemiska attacker), inklusive dödsfall, jämfört med patienter som behandlats med placebo.

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Brepiprazol har inte studerats hos äldre patienter med demens och rekommenderas inte för behandling av äldre patienter med demens på grund av ökad risk för övergripande mortalitet.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och relaterad till ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är obesitas och anamnes på diabetes inom familjen. Patienter som behandlas med något antipsykotikum, inklusive brexpiprazol, bör observeras för att upptäcka tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet). Bedömning av fastglukos i plasma bör göras före, eller så snart som möjligt efter, att den antipsykotiska behandlingen inletts. Vid långtidsbehandling ska glukosnivåerna i plasma övervakas regelbundet för att upptäcka försämrad blodsockerkontroll.

Viktökning och dyslipidemi

Antipsykotika, däribland brexpiprazol, har förknippats med metabola förändringar, inklusive viktökning och dyslipidemi. En ökad förekomst av viktökning har iakttagits vid förlängd varaktighet av brexpiprazolbehandlingen (se avsnitt 4.8). I början av behandlingen bör lipidprofilen bedömas. Klinisk övervakning av vikt och lipidprofil rekommenderas vid baslinjen och under behandlingen.

Krampanfall

Liksom andra antipsykotiska medel bör brexpiprazol användas med försiktighet hos patienter med krampanfallssjukdomar i anamnesen eller med andra tillstånd som kan sänka krampanfallströskeln.

Krampanfall har rapporterats vid användning av brexpiprazol (se avsnitt 4.8).

Reglering av kroppstemperaturen

Rubbning av kroppens förmåga att sänka sin kärntemperatur har tillskrivits antipsykotika. Tillbörlig försiktighet rekommenderas vid ordination av brexpiprazol för patienter som kommer att befinna sig i tillstånd som kan bidra till en förhöjd kärntemperatur, t.ex. hård träning, exponering för extrem hetta, samtidig medicinering med antikolinergiska läkemedel eller uttorkning.

Dysfagi

Esofageal dysmotilitet och aspiration har kopplats till användning av antipsykotika. Brexpiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Impulskontrollstörningar

Impulskontrollstörningar, däribland tvångsmässigt spelberoende, har rapporterats hos patienter som behandlats med brexpiprazol. Patienterna kan uppleva ökade begär, särskilt spelbegär, och en oförmåga att kontrollera dessa under behandlingen med brexpiprazol. Andra begär som rapporterats är bland andra: tvångsmässigt sexuellt beteende, tvångsmässig shopping, hetsätning och andra impulsiva och tvångsmässiga beteenden. Patienter med en tidigare historik av impulskontrollstörningar kan löpa större risk och ska noggrant övervakas. Eftersom patienterna kanske inte identifierar dessa beteenden som avvikande är det viktigt att förskrivarna frågar patienterna eller deras vårdare specifikt angående utvecklingen av nya eller förvärrade impulskontrollstörningar eller andra tvångsmässiga beteenden under behandlingen med brexpiprazol. Observera att impulskontrollsymtom kan ha samband med den underliggande sjukdomen, men att begären i vissa fall rapporterats ha upphört när dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Tvångsmässiga beteenden kan leda till skada för patienten och andra om de inte identifieras. Överväg minskad dos eller utsättning av läkemedlet om en patient utvecklar sådana begär under behandlingen med brexpiprazol (se avsnitt 4.8).

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos

Leukopeni, neutropeni och agranulocytos (även fall med dödlig utgång) har rapporterats vid behandling med antipsykotika. Potentiella riskfaktorer för leukopeni/neutropeni inkluderar tidigare konstaterade låga leukocyttal och anamnes på läkemedelsutlöst leukopeni/neutropeni. Patienter med tidigare konstaterade låga leukocyttal eller anamnes på läkemedelsutlöst leukopeni/neutropeni bör få regelbunden övervakning av fullständig blodstatus under de första månadernas behandling, och brexpiprazol bör sättas ut vid första tecken på sjunkande leukocyttal i frånvaro av andra orsaksfaktorer. Patienter med neutropeni bör övervakas noggrant, med avseende på feber eller andra symtom och tecken på infektion, och behandlas skyndsamt om sådana symtom eller tecken uppkommer. Patienter med allvarlig neutropeni (absolut neutrofilantal < 1 000/mm³) bör avbryta behandlingen med brexpiprazol och leukocyttalen bör övervakas tills de återhämtat sig.

Prolaktin

Brexpiprazol kan medföra förhöjda prolaktinnivåer. Förhöjningar förknippade med brexpiprazolbehandlingen är i regel lindriga och kan klinga av under administreringen. Emellertid kan effekten i vissa sällsynta fall bestå under administreringen (se avsnitt 4.8).

Laktos

RXULTI filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Brexpiprazol metaboliseras företrädesvis via CYP3A4 och CYP2D6.

Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av brexpiprazol

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 7 dagar), en potent hämmare av

CYP3A4, tillsammans med en enstaka peroral dos på 2 mg brexpiprazol, ökade AUC för brexpiprazol med 97 % och C_{\max} var oförändrat. Baserat på resultaten av interaktionsstudier rekommenderas att dosen av brexpiprazol justeras till hälften vid samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare (itakonazol, ketokonazol, ritonavir och klaritromycin).

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rifampicin (600 mg två gånger dagligen i 12 dagar), en potent CYP3A4-inducerare, tillsammans med en enstaka peroral dos på 4 mg brexpiprazol, medförde en ungefärlig minskning med 31 % av C_{\max} respektive 73 % av AUC för brexpiprazol. Om brexpiprazol används samtidigt som starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin och johannesört) är det nödvändigt att öka totaldosen av brexpiprazol till cirka tre gånger den rekommenderade dagliga dosen. Dosering av brexpiprazol en gång dagligen, vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare, leder till stora fluktuationer mellan max- och minvärden (se avsnitt 4.2).

CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av en enstaka peroral dos på 2 mg brexpiprazol medförde tillsammans med kinidin (324 mg per dag i 7 dagar), en potent CYP2D6-hämmare, ökade AUC för brexpiprazol med 94 % och C_{\max} var oförändrat. Baserat på resultaten av interaktionsstudier rekommenderas att dosen av brexpiprazol justeras till hälften vid samtidig administrering med starka CYP2D6-hämmare (kinidin, paroxetin och fluoxetin).

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen förväntas patienter med snabb metabolisering via CYP2D6, som får både CYP3A4- och CYP2D6-hämmare, eller patienter med långsam metabolisering via CYP2D6, som får starka CYP3A4-hämmare, att få en cirka fyrfaldig till femfaldig ökning av brexpiprazolkoncentrationerna. För dessa patienter rekommenderas en dosjustering till en fjärdedel av dosen (se avsnitt 4.2).

Potential för brexpiprazol att påverka andra läkemedel

Baserat på resultat från *in vitro*-studier är det osannolikt att brexpiprazol ska orsaka kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym. Brexpiprazol påverkar inte absorptionen av läkemedel som är substrat av bröstcancerresistent proteintransportör (BCRP) och P-glykoproteintransportör (P-gp).

Om brexpiprazol ges samtidigt med läkemedel som är kända för att orsaka QT-förlängning (t.ex. moxifloxacin) eller elektrolytbalansrubbing (t.ex. diuretika såsom furosemid eller bendroflumetiazid) ska försiktighet iakttas.

Om brexpiprazol administreras samtidigt med läkemedel kända för att öka kreatinfosfokinas (CPK), t.ex. statiner såsom simvastatin, bör den möjliga additiva effekten med CPK-ökning inducerad av brexpiprazol övervägas.

Farmakodynamiska interaktioner

Det finns för närvarande inga uppgifter om farmakodynamiska interaktioner för brexpiprazol. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning tillsammans med andra läkemedel. Med tanke på de primära effekterna av brexpiprazol på det centrala nervsystemet (CNS) bör försiktighet iakttas när brexpiprazol tas i kombination med alkohol eller andra CNS-verksamma läkemedel med överlappande biverkningar, t.ex. opiater såsom kodein eller morfin (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av brexpiprazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har uppvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Brexpiprazol rekommenderas inte under pågående graviditet och inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika, inklusive brexpiprazol, under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd och ätproblem. Därför ska nyfödda övervakas noggrant.

Amning

Det är okänt om brexpiprazol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska uppgifter från djur har visat att brexpiprazol/metaboliter utsöndras i mjölk hos råttor (se avsnitt 5.3). Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida patienten ska avbryta amningen eller avsluta/avstå behandlingen med brexpiprazol, med hänsyn till amningens fördelar för barnet och behandlingens fördelar för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av brexpiprazol på mänsklig fertilitet har inte utvärderats. Djurstudier har uppvisat minskad fertilitet hos honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brexpiprazol har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner till följd av möjliga effekter på nervsystemet, till exempel sedering och yrsel, vilka är vanliga biverkningar (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna hos vuxna var akatysi (5,6 %) och viktökning (3,9 %), hos ungdomar var det illamående (6,4 %), somnolens (4,5 %) och akatysi (3,6 %).

Tabell över biverkningar

Förekomsten av de biverkningar som förknippas med brexpiprazol framgår av nedanstående tabell. Tabellen baseras på biverkningar som rapporterats i placebokontrollerade kliniska korttidsprövningar hos vuxna i fas 2 och 3 med relevanta terapeutiska doser (2 till 4 mg) och placebokontrollerade kliniska korttidsprövningar hos pediatrika patienter i fas 3 med relevanta terapeutiska doser (1 till 4 mg).

Alla biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Hudutslag	Angioödem Urtikaria Svullnad i ansiktet	
Metabolism och nutrition		Ökad vikt		

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar			Suicidförsök Själv mordstankar	Spelberoende Impulsivt beteende Hetsätning Tvångsmässigt köpbeteende Tvångsmässigt sexuellt beteende
Centrala och perifera nervsystemet		Akatisi Yrsel Tremor Somnolens ¹	Parkinsonism	Anfall Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)
Hjärtat				Förlängt QT på elektrokardiogram
Blodkärl			Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Ortostatisk hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta	
Magtarmkanalen		Lös avföring Illamående Högt sittande buksmärta	Karies Gasbildning	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremitet	Myalgi	Rabdomyolys
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Undersökningar	Förhöjt blodprolaktin ²	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod	Förhöjt blodtryck Förhöjda blodtriglycerider Förhöjda leverenzymmer	

¹ Inkluderar även sedering och hypersomni.

² Kategoriseringen av ökad prolaktinhalt i blodet baseras på det potentiellt kliniskt relevanta kriteriet > 1 × övre normalgränsen (ULN).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vuxna

Extrapyramidal symptom (EPS)

Akatisi var den mest frekvent rapporterade EPS-relaterade biverkningen i gruppen med 2 till 4 mg brexpiprazol/dag (5,6 %) jämfört med 4,5 % för placebo, följt av tremor (2,7 %) jämfört med 1,2 % för placebo.

Förekomsten av andra EPS-relaterade biverkningar som rapporterats i kontrollerade korttidsprövningar är dyskinesi (0,4 %), extrapyramidal sjukdom (1,8 %) och parkinsonism (0,4 %). Se avsnitt 4.4.

Akatisi

På grundval av prövningar med fast dos verkar det finnas ett dosresponsförhållande för akatisi hos patienter behandlade med brexpiprazol, med en ökande frekvens vid högre doser. Förekomsten av akatisi i grupperna med 1 mg brexpiprazol/dag, 2 mg brexpiprazol/dag, respektive 4 mg brexpiprazol/dag var 3,0 %, 4,6 % respektive 6,5 %, jämfört med 5,2 % av patienterna i placebogruppen.

Förekomsten av akatisi i de kontrollerade korttidsprövningarna (5,4 %) hade liknande förekomst som i de öppna långtidsprövningarna (5,7 %).

Suicidbeteende

I kontrollerade korttidsprövningar rapporterades behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med suicidbeteende för 8 patienter (0,5 %, två allvarliga händelser, en ledde till avbrott) i samtliga behandlingsgrupper med brexpiprazol och 3 patienter (0,4 %, ingen allvarlig) i placebogruppen. I öppna långtidsstudier rapporterades behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med suicidbeteende för 23 patienter (1,6 %). I det kliniska utvecklingsprogrammet för brexpiprazol inträffade sammanlagt ett dödsfall till följd av självmord, men prövaren bedömde det inte som läkemedelsrelaterat. Spontanrapporterade fall av fullföljt självmord och självmordsförsök har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Se avsnitt 4.4.

QT-förlängning

I kontrollerade korttidsprövningar av brexpiprazol rapporterades tre behandlingsrelaterade negativa händelser relaterade till QT-förlängning i gruppen som fick 2 till 4 mg (0,3 %), jämfört med tre behandlingsrelaterade negativa händelser (0,5 %) som rapporterades för patienter som fått placebo. Förekomsten av behandlingsrelaterade negativa händelser i långtidsprövningar var likvärdig med den i korttidsprövningar.

Effekten av brexpiprazol på QT-intervallet, vid terapeutiska (4 mg) och supraterapeutiska (12 mg) doser, bedömdes hos patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom i en randomiserad, dubbelblind prövning med placebo och positiv kontroll (moxifloxacin) i parallella behandlingsarmar. Subgruppsanalyser från denna prövning tydde på att QT_c-förlängningen var större hos kvinnliga patienter än hos manliga (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1).

Viktökning

I kontrollerade korttidsstudier var andelen patienter med kliniskt signifikant viktökning (ökning av kroppsvikten med ≥ 7 % från baslinjen) 9,1 % i gruppen med 2 till 4 mg brexpiprazol/dag, jämfört med 3,8 % i placebogruppen.

I den kontrollerade öppna långtidsprövningen var andelen patienter med kliniskt signifikant viktökning (ökning av kroppsvikten med ≥ 7 %) vid något besök 20,7 %, och 0,4 % av patienterna avbröt sin medverkan på grund av viktökningen. Hos patienter med viktökning med ≥ 7 % från baslinjen, ökade vikten över tid, vilket innebar viktökningar på upp till 10,2 kg vid vecka 52. Den genomsnittliga förändringen av kroppsvikten för brexpiprazolgruppen som helhet i den öppna långtidsprövningen var 2,1 kg vid vecka 52. Se avsnitt 4.4.

Prolaktin

Förekomsten av förhöjda prolaktinnivåer i blodet var 0,9 % i gruppen med 2 till 4 mg brexpiprazol jämfört med 0,5 % för placebogruppen i kontrollerade korttidsprövningar. Högre frekvenser av förhöjda prolaktinnivåer (1,5 % respektive 0,60 %) iaktogs hos kvinnor jämfört med män i

korttidsprövningar. Frekvenserna för förhöjt prolaktin $> 1 \times \text{ULN}$ i gruppen med 2 till 4 mg brexpiprazol var 13,7 % hos kvinnor jämfört med 6,4 % för placebogruppen och 11,1 % hos män jämfört med 10,3 % i placebogruppen. Se avsnitt 4.4.

Malignt neuroleptikasyndrom

Ett potentiellt dödligt symtomkomplex som kallas malignt neuroleptikasyndrom (MNS) har rapporterats i samband med brexpiprazol (se avsnitt 4.4).

Illamående

För illamående var förekomsten i gruppen med 2 till 4 mg brexpiprazol överlag 2,3 % i kontrollerade korttidsprövningar, jämfört med 2,0 % för placebogruppen. För kräkningar var dessa förekomster 1,0 % i de brexpiprazolbehandlade grupperna jämfört med 1,2 % i placebogruppen.

Vad gäller könsskillnader observerades högre frekvenser av illamående (4,8 % jämfört med 2,8 %) och kräkningar (4,6 % jämfört med 1,4 %) hos kvinnor jämfört med män bland de brexpiprazolbehandlade patienterna i korttidsprövningar. När det gäller de patienter som fick placebo var frekvensen för illamående 2,8 % för män jämfört med 3,2 % för kvinnor, medan frekvensen för kräkningar var 3,0 % för män jämfört med 2,6 % för kvinnor (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Ungdomar i åldern 13 år och äldre med schizofreni

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad av biverkningar hos ungdomar förväntas vara likartade som hos vuxna.

Extrapyramidala symtom (EPS)

I korttidsprövningar var akatysi den mest frekvent rapporterade EPS-relaterade biverkningen i gruppen som fick 1 mg/dag till 4 mg/dag brexpiprazol (3,6 %) jämfört med 2,9 % i placebogruppen. Förekomsten av andra EPS-relaterade biverkningar som rapporterades i kontrollerade korttidsprövningar hos pediatrika patienter var muskelstelhet (0,9 %), hypokinesi (0,9 %) och tremor (0,9 %).

Akatysi

Förekomsten av akatysi hos de brexpiprazol-behandlade pediatrika patienterna i en randomiserad, dubbelblind korttidsprövning var 3,6 % jämfört med 2,9 % för placebobehandlade patienterna. Förekomsten av akatysi i den pågående öppna långtidsprövningen var 5,1 %. Se avsnitt 4.4.

Suicidbeteende

I en kontrollerad korttidsprövning rapporterades behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med suicidbeteende hos en patient (0,9 %, ingen allvarlig händelse) i behandlingsgruppen med brexpiprazol och ingen i placebogruppen. I en öppen långtidsprövning rapporterades behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med suicidbeteende hos 8 patienter (2,7 %). Se avsnitt 4.4.

QT-förlängning

Inga behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med QT-förlängning har rapporterats i prövningarna av schizofreni hos ungdomar. Den säkerhetsprofil som observerats hos ungdomar anses vara likartad den som observerats hos den vuxna populationen (se avsnitt 4.4).

Viktökning

I en kontrollerad korttidsprövning var andelen patienter med kliniskt signifikant viktökning (ökning av kroppsvikten med ≥ 7 % från baslinjen) 8,2 % i den grupp som behandlades med brexpiprazol, jämfört med 4,9 % i placebogruppen. Den genomsnittliga viktökningen från baslinjen till sista besöket var 0,8 kg hos patienter som behandlats med brexpiprazol och 0,0 kg hos patienter som behandlats med placebo. För att justera för normal tillväxt användes z-poäng (mätt i standardavvikelser [SD]), som normaliserar för naturlig tillväxt hos barn och ungdomar genom jämförelser med ålders- och könsmatchade befolkningsstandarder. En förändring av z-poäng på $< 0,5$ SD anses inte vara kliniskt

signifikant. I denna prövning observerades ingen förändring i genomsnittlig z-poäng från baslinjen till sista besöket i grupper behandlade med brexpiprazol och placebo. 4,5 % av patienterna i gruppen som behandlades med brexpiprazol och 3,9 % av patienterna i gruppen som behandlades med placebo hade en ökning av z-poäng för kroppsvikt justerad för ålder och kön på minst 0,5 SD från baslinjen. Behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med viktökning rapporterades hos 1,7 % av alla patienter i gruppen behandlad med brexpiprazol jämfört med 3,4 % i placebogruppen. Se avsnitt 4.4.

I den öppna långtidsprövningen var andelen patienter med kliniskt signifikant viktökning (ökning av kroppsvikten med ≥ 7 % från baslinjen) vid varje besök 44,6 % i gruppen som behandlades med brexpiprazol. Genomsnittlig förändring av z-poäng från baslinjen till sista besöket var 0,10 SD för kroppsvikt, medan 20 % av patienterna hade en ökning av ålders- och könsjusterad z-poäng för kroppsvikt på minst 0,5 SD från baslinjen. Behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med viktökning observerades hos 11,5 % av patienterna, medan andra behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med viktökning, såsom ökat BMI och midjeomfång, rapporterades vardera hos en patient.

Prolaktin

I korttidsprövningen rapporterades inga behandlingsrelaterade biverkningar i samband med förhöjt prolaktin. Frekvensen av prolaktinförhöjningar $> 1 \times$ ULN i gruppen 2 mg till 4 mg brexpiprazol var 26,8 % hos kvinnor jämfört med 6,3 % i placebogruppen och 24,5 % hos män jämfört med 6 % i placebogruppen. I långtidsstudierna rapporterade 1,7 % av patienterna behandlingsrelaterade negativa händelser i form av förhöjt prolaktin i blodet och 0,7 % av patienterna rapporterade behandlingsrelaterade negativa händelser i form av hyperprolaktinemi. Se avsnitt 4.4.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Inga behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med MNS har rapporterats i studierna av schizofreni hos ungdomar. Den säkerhetsprofil som observerats hos ungdomar anses vara likartad den som observerats hos den vuxna populationen (se avsnitt 4.4).

Illamående

Behandlingsrelaterade negativa händelser i samband med illamående har rapporterats i prövningarna av schizofreni hos ungdomar. Den säkerhetsprofil som observerats hos ungdomar anses vara likartad den som observerats hos den vuxna populationen.

Somnolens inklusive sedering och hypersomni

I korttidsprövningar var förekomsten av behandlingsrelaterade negativa händelser (sedering, somnolens, hypersomni) i samband med somnolens 7,3 % i gruppen 2–4 mg brexpiprazol jämfört med 6,7 % i placebogruppen. I en öppen långtidsprövning var förekomsten av behandlingsrelaterade negativa händelser (sedering, somnolens, hypersomni) i samband med somnolens 11,9 %. Behandlingsrelaterade negativa händelser var av lindrig till måttlig allvarlighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Magsköljning och behandling med emetikum kan vara till nytta omedelbart efter en överdosering. EKG-undersökning bör utföras vid överdosering, och vid förekomst av QT-förlängning bör hjärtövervakning inledas.

I övrigt bör behandlingen vid överdosering koncentreras på symtomatisk terapi, upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilering. Noggrann medicinsk övervakning och kontroll bör fortsätta tills patienten återhämtat sig.

Aktivt kol och sorbitol (50 g/240 ml), administrerat en timme efter peroralt intag av 2 mg brexpiprazol, minskade C_{max} för brexpiprazol med cirka 5 % till 23 % och AUC med 31 % till 39 %. Det finns emellertid otillräcklig information om den terapeutiska potentialen hos aktivt kol för att behandla överdos av brexpiprazol.

Även om det inte finns någon information om effekten av hemodialys vid behandling av en överdos av brexpiprazol är det osannolikt att hemodialys är användbart vid behandling av överdosering då brexpiprazol har hög bindning till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX16

Verkningsmekanism

Brepiprazol är ett atypiskt antipsykotiskt läkemedel. Farmakologin hos brexpiprazol antas vara medierad av en modulerande aktivitet på serotonin- och dopaminsystemen som kombinerar aktivitet som partiell agonist vid serotonerga 5-HT_{1A}-receptorer och vid dopaminerga D₂-receptorer med antagonistisk aktivitet vid serotonerga 5-HT_{2A}-receptorer, med liknande hög affinitet till alla dessa receptorer (K_i: 0,1 till 0,5 nM). Brepiprazol uppvisar även antagonistisk aktivitet vid noradrenerga $\alpha_{1B/2C}$ -receptorer med affinitet i samma subnanomolära K_i-intervall (K_i: 0,2 till 0,6 nM).

Farmakodynamisk effekt

Påverkan från genetiska variationer i det farmakodynamiska svaret på brexpiprazol har inte undersökts.

QT-påverkan

Effekten av brexpiprazol på QT-intervallet utvärderades hos patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom. I den övergripande analysen förlängdes inte QT_c-intervallet av brexpiprazol i en kliniskt relevant utsträckning efter terapeutiska och supraterapeutiska doser (4 mg/dag; n = 62 eller 12 mg/dag; n = 53) och ingen korrelation har observerats mellan brexpiprazolkoncentrationerna och QT_c-förlängningen.

Subgruppsanalyser från den utförliga QT_c-prövningen tydde på att QT_c-förlängningen var större hos kvinnliga patienter än hos manliga. I gruppen med 4 mg brexpiprazol/dag var den maximala placebojusterade genomsnittliga förändringen av QT_{cI}-intervallet från baslinjen 5,2 ms (90 % KI: 1,5; 8,9) hos män (n = 48) och 15,0 ms (90 % KI: 7,7; 22,3) hos kvinnor (n = 14) vid 6 timmar efter dosering. I gruppen med 12 mg brexpiprazol/dag var den maximala placebojusterade genomsnittliga förändringen av QT_{cI}-intervallet från baslinjen 2,9 ms (90 % KI: -1,2; 6,9) hos män (n = 40) vid 12 timmar efter dosering och 10,4 ms (90 % KI: 2,7; 18,2) hos kvinnor (n = 13) vid 24 timmar efter dosering. På grund att antalet kvinnliga deltagare i studien är lägre än antalet manliga deltagare kan inga säkra slutsatser dras.

Klinisk effekt

Vuxna:

Effekten och säkerheten för brexpiprazol vid behandling av vuxna med schizofreni studerades i två multinationella och en nationell (Japan) prövning. Dessa var sex veckor långa, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med fast dos (prövning 1 till 3); en multinationell, sex veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning med aktiv referens (kvetiapin) och flexibel dos (prövning 4); samt en multinationell, placebokontrollerad 52 veckor lång underhållsprövning (prövning 5). Prövningarna omfattade 2 690 patienter i åldrarna 18 till 65 år.

I prövning 1, 2 och 3 titrerades brexpiprazol enligt beskrivningen i avsnitt 4.2 med 1 mg i 4 dagar, följt av 2 mg under dag 5 till dag 7. Under dag 8 ökades dosen till 4 mg för vissa behandlingsarmar.

Korttidsprövningar

I tre korttidsprövningar med fast dos (prövning 1, 2 och 3) randomiserades patienterna till 2 mg brexpiprazol en gång dagligen, 4 mg en gång dagligen eller placebo.

Prövning 4 bedömde effekt, säkerhet och tolerabilitet för brexpiprazol i ett flexibelt dosintervall på 2 till 4 mg/dag och 400 till 800 mg kvetiapin med förlängd frisättning (XR) för analysens känslighet. I korttidsprövningarna var det primära effektmåttet definierat som en genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 6 av poäng i PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale), vilken är ett bedömningsinstrument med frågor indelade i fem faktorer avsedda att bedöma positiva symtom, negativa symtom, tankemässig desorganisation, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression.

Det huvudsakliga sekundära effektmåttet i prövning 1, 2 och 4 var CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) för schizofreni, vilket är en 7-gradig bedömning av sjukdomens svårighetsgrad, utförd av kliniker. Även CGI-S bedömdes i prövning 3 och 5 som sekundärt effektmått.

Effekterna av brexpiprazol utvärderades också enligt ett antal i förväg specificerade sekundära effektmått: specifika aspekter av schizofrenisymtom (PANSS delpoäng för positiva symtom, PANSS delpoäng för negativa symtom, PANSS poäng för upphetsning, PANSS Marder-faktorer för positiva symtom, negativa symtom, tankemässig desorganisation, okontrollerad fientlighet/upphetsning samt ångest/depression) och analyser av behandlingssvaren (definierat som en 30 % förbättring av den totala PANSS-poängen jämfört med baslinjen eller en CGI-I-poäng på 1 [mycket stor förbättring] eller 2 [stor förbättring]).

Effekt uppvisades i prövning 1 för både 2 mg brexpiprazol/dag och 4 mg brexpiprazol/dag vilket replikerades i prövning 2 endast för 4 mg brexpiprazol/dag och i prövning 3 endast för 2 mg brexpiprazol/dag.

I vecka 6 av prövning 4 med flexibel dos hade patienterna i behandlingsgruppen med brexpiprazol nominellt större förbättring av den totala PANSS-poängen än patienterna i placebogruppen, även om skillnaden vid vecka 6 inte uppnådde statistisk signifikans för den primära effektanalysen ($p = 0,0560$, se tabell 2). I samma prövning lades den aktiva referensen kvetiapin XR till, endast för analysens känslighet, separat från placebo.

Tabell 2: Primära effekter resultat för de sex veckor långa prövningarna med schizofrenipatienter

Prövnin g	Behandlingsgrupp	n	Primärt effektmått: PANSS			
			Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelvärdesförä ndring från baslinjen, minsta kvadratmetoden (SE)	Medelvärdesdi fferens, minsta kvadratmetode n ^{a, b} (95 % KI)	p-värde
1	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/dag)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448

Prövning	Behandlingsgrupp	n	Primärt effektmått: PANSS			
			Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelvärdesförändring från baslinjen, minsta kvadratmetoden (SE)	Medelvärdesdifferens, minsta kvadratmetoden ^{a, b} (95 % KI)	p-värde
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/dag)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (2 till 4 mg/dag)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

SD Standardavvikelse

SE Standardfel

LS-medelvärde Medelvärde, minsta kvadratmetoden

KI Konfidensintervall

* Behandlingen statistiskt signifikant bättre än placebo

a Skillnaden (brexpiprazol minus placebo) i medelvärdesförändring från baslinjen enligt minsta kvadratmetoden, vid vecka 6

b Medelvärde enligt minsta kvadratmetoden, 95 % konfidensintervall och p-värden för enskilda prövningar härleddes från en MMRM-analys (Mixed effect Model Repeat Measurement) enligt följande: fasta effekter för klinik, behandling, besök, och interaktion för behandling per besök, med interaktion mellan baslinje och baslinje per besök som kovariater. En ostrukturerad matris användes för varians-kovarians.

Den primära statistiska analysen utfördes med hjälp av en MMRM-modell med MAR-beräkning (Missing At Random). Resultaten av en känslighetsanalys med hjälp av PMI (placebo based multiple imputation) överensstämde med den primära analysen.

Resultatet för den (huvudsakliga) sekundära effektparametern och ytterligare effektmått stödde det primära effektmåttet.

I prövning 1 påvisades statistiskt signifikant förbättring av det sekundära effektmåttet CGI-S vid vecka 6 även för grupperna med 2 mg/dag och 4 mg/dag, i jämförelse med placebogrupperna. På grund av testningshierarkin kan den större förbättring som visats för CGI-S vid både 2 mg/dag och 4 mg/dag endast anses stödjande för prövning 2, 3 och 4 (se tabell 3).

Tabell 3: Huvudsakliga sekundära effektresultat för de sex veckor långa prövningarna med

schizofrenipatienter

Prövning	Behandlingsgrupp	n	Huvudsakligt sekundärt effektmått: CGI-S			
			Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelvärdesförändring från baslinjen, minsta kvadratmetoden (SE)	Medelvärdesdifferens, minsta kvadratmetoden ^a (95 % KI)	p-värde
1	brexpiprazol (2 mg/dag)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	brexpiprazol (4 mg/dag)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	brexpiprazol (2 mg/dag)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	brexpiprazol (4 mg/dag)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	brexpiprazol (4 mg/dag)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	brexpiprazol* (2 till 4 mg/dag) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SD Standardavvikelse

SE Standardfel

LS-medelvärde Medelvärde, minsta kvadratmetoden

KI Konfidensintervall

* Behandlingen statistiskt signifikant bättre än placebo

a Skillnaden (brexpiprazol minus placebo) i medelvärdesförändring från baslinjen enligt minsta kvadratmetoden, vid vecka 6

b Genomsnittlig dos 3,5 mg/dag

Prövning av bibehållen effekt

Prövning 5 var en långtidsprövning utformad för att bedöma underhålleffekten för brexpiprazol genom att bedöma fördröjning av tiden till återfall i schizofreni. I prövningen stabiliserades patienter med schizofreni, som svarat på behandling med 1 till 4 mg brexpiprazol/dag, under 12 till 36 veckor och randomiserades sedan dubbelblint antingen till fortsatt behandling med stabiliseringsdosen av brexpiprazol (n = 96) eller till placebo (n = 104) i 52 veckor eller fram till inträffat återfall.

I den primära analysen av tid till hotande återfall uppvisade patienter på brexpiprazol en signifikant längre tid till återfall jämfört med patienter på placebo (p < 0,0001). Vid vecka 52 reducerade brexpiprazol (13,5 %) risken för hotande återfall med 71 % jämfört med placebo (38,5 %). Under stabiliseringen förbättrade brexpiprazol den kliniska symtombilden (bedömd enligt PANSS, CGI-S och CGI-I [kovariansanalys – ANCOVA *Last Observation Carried Forward* – LOCF]) och funktionsnivå (bedömd med GAF (*Global Assessment of Functioning*) [ANCOVA LOCF]). Dessa förbättringar vidmakthölls under den 52 veckor långa dubbelblinda underhållsfasen hos patienter på brexpiprazol, medan patienter som randomiserats till placebo uppvisade försämrade poäng för PANSS, CGI-S, CGI-I och GAF [ANCOVA LOCF]). Brexpiprazol bibehöll symtomkontroll och

funktionsnivå jämfört med placebo.

Pediatrik population

Effekt och säkerhet för brexpiprazol vid behandling av pediatrika patienter med schizofreni studerades i en 6-veckors, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad prövning (prövning 6) och en pågående öppen långtidsprövning på 24 månader. I korttidsprövningen deltog 110 patienter som randomiserades till brexpiprazol, 101 patienter till aripiprazol för testkänslighet och 104 patienter till placebo med en medelålder på 15 år.

I korttidsprövningen (prövning 6) fick patienterna antingen brexpiprazol 2 till 4 mg/dag, aripiprazol 10 till 20 mg/dag eller placebo.

Det primära effektmåttet definierades som den genomsnittliga förändringen från baslinjen till vecka 6 i totalpoäng enligt PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

Brexpiprazol 2 till 4 mg/dag och aripiprazol visade statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo i den genomsnittliga förändringen från baslinjen i PANSS-totalpoäng.

Interimsanalyser från långtidsprövningar med flexibla doser av brexpiprazol 1 till 4 mg/dag visade bibehållen förbättring av symtomen från baslinjen till månad 24 i PANSS-totalpoäng.

Tabell 4: Primära effekter resultat för 6-veckors prövning av schizofreni hos pediatrika patienter

Prövning	Behandlingsgrupp	n	Primärt effektmått: PANSS			
			Medelpoäng vid baslinjen (SD)	LS medelförändring från baslinjen (SE)	LS medelskillnad ^a (95 % KI)	p-värde
6	Brexpiprazol (2 mg/dag till 4 mg/dag)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/dag till 20 mg/dag)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8, -2,21)	0,0032
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SD Standardavvikelse

SE Standardfel

LS-medelvärde Medelvärde, minsta kvadratmetoden

KI Konfidensintervall

* Behandlingen statistiskt signifikant bättre än placebo

a Skillnaden (brexpiprazol minus placebo) i medelvärdesförändring från baslinjen enligt minsta kvadratmetoden, vid vecka 6

b Effekturevalet omfattar behandlade patienter som har baslinje och minst en effektvärdering efter baslinjen för PANSS-totalpoäng

En farmakokinetisk/farmakodynamisk analys har dessutom ansetts stödjande för jämförelse av kliniska effektdata mellan ungdomar och vuxna med schizofreni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Brexpiprazol absorberas efter administrering av tabletten, och maximal plasmakoncentration inträffar inom 4,0 timmar efter administrering av en enkeldos. Den absoluta orala biotillgängligheten för tablettformuleringen är 95,1 %. Jämviktsskoncentrationen för brexpiprazol uppnås inom 10 till 12 dagars dosering. Administrering av en 4 mg tablett med brexpiprazol tillsammans med en normal fettrik måltid hade ingen signifikant påverkan av C_{max} eller AUC för brexpiprazol. Efter administrering av enstaka och flerfaldiga doser en gång dagligen ökade exponeringen (C_{max} och AUC)

för brexpiprazol proportionellt med den administrerade dosen. Baserat på *in vivo*-studier är brexpiprazol vare sig ett substrat eller en hämmare av utflödestransportörer, till exempel multipel läkemedelsresistens (MDR) 1 (P-gp) och BCRP.

Distribution

Brexpiprazol har stor distributionsvolym efter intravenös injektion ($1,56 \pm 0,418$ l/kg), vilket tyder på extravaskulär distribution. Brexpiprazol har hög proteinbindning i plasma (mer än 99 %) till serumalbumin och surt $\alpha 1$ -glykoprotein, och dess proteinbindning påverkas inte av nedsatt njur- eller leverfunktion. Baserat på resultat från *in vitro*-studier påverkas inte brexpiprazols proteinbindning av warfarin, diazepam och digitoxin.

Metabolism

Baserat på metabolismstudier *in vitro* med hjälp av humant rekombinant cytokrom P450, har metabolismen av brexpiprazol visats vara medierad främst av CYP3A4 och CYP2D6 vilket medför bildning av oxidativa metaboliter. Baserat på *in vitro*-data har brexpiprazol uppvisat liten eller ingen hämning av övriga CYP450-isozymer. *In vivo* medieras metabolismen av brexpiprazol främst av CYP3A4 och CYP2D6 vilket medför bildning av oxidativa metaboliter där endast en metabolit, DM-3411, förekommer i plasma med större plasmaexponering än 10 %.

Vid jämvikt motsvarar DM-3411 23,1 till 47,7 % av brexpiprazolexponeringen (AUC) i plasma. Observera att prekliniska studier *in vivo* har visat att hjärnexponeringen av DM-3411, vid kliniskt relevanta plasmaexponeringar av brexpiprazol, var under detektionsgränsen. Således anses inte DM-3411 bidra till den terapeutiska verkan av brexpiprazol.

Eliminering

Efter en oral engångsdos av [14 C]-märkt brexpiprazol återfanns ungefär 24,6 % av den administrerade radioaktiviteten i urin och ungefär 46 % i faeces. Mindre än 1 % av oförändrad brexpiprazol utsöndrades i urinen och ungefär 14 % av den orala dosen återfanns oförändrad i faeces. Uppskattad oral clearance för en tablett med brexpiprazol, administrerad en gång dagligen, är $19,8 (\pm 11,4)$ ml/h/kg. Efter flerdagig administrering av brexpiprazol en gång dagligen är den terminala halveringstiden för brexpiprazol och dess huvudsakliga metabolit, DM-3411, 91,4 timmar respektive 85,7 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken hos brexpiprazol är dosproportionell och tidsinvariant efter enkeldos (0,2 till 8 mg) och flerdos (0,5 till 4 mg) administrerat en gång dagligen.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Ålder

Efter administrering av en enkeldos brexpiprazol (2 mg) uppvisade äldre patienter (äldre än 65 år) liknande systemisk exponering för brexpiprazol (C_{max} och AUC) som de vuxna patienterna (18 till 45 år; se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

Populationsfarmakokinetisk utvärdering identifierade kön som statistiskt signifikant kovariat. Exponeringen (AUC) för brexpiprazol hos kvinnor beräknades vara 25 % högre än hos män (se avsnitt 4.8).

Etnisk bakgrund

Även om ingen specifik farmakokinetisk studie har utförts, har populationsfarmakokinetiska analyser inte funnit belägg för några kliniskt signifikanta rasrelaterade skillnader i farmakokinetiken för brexpiprazol.

CYP2D6-genotyp

Populationsfarmakokinetisk analys visar att patienter med långsam metabolisering via CYP2D6 har 47 % högre exponering för brexpiprazol jämfört med patienter med snabb metabolisering (se avsnitt 4.2).

Rökning

Baserat på studier som använt mänskliga leverenzymen *in vitro* är brexpiprazol inte ett substrat för CYP1A2. Rökning bör därför inte ha någon effekt på farmakokinetiken för brexpiprazol.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter (n = 10) med allvarligt nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) var AUC för oral brexpiprazol (3 mg enkeldos) jämfört med matchade friska försöksdeltagare förhöjd med 68 % medan C_{max} var oförändrad. För patienter med måttlig till svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance $CL_{cr} < 60$ ml/minut) reduceras den rekommenderade maximala dosen till 3 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2.).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter (n = 22) med varierande nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh-klass A, B och C) ökade AUC för oral brexpiprazol (2 mg enkeldos), jämfört med matchade friska försökspersoner, med 24 % vid lindrigt nedsatt leverfunktion, ökade 60 % vid måttligt nedsatt leverfunktion och förändrades inte vid allvarligt nedsatt leverfunktion. För patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen (Child-Pugh-klass B och C) är den högsta rekommenderade dosen minskad till 3 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2.).

Pediatrik population

En PK-prövning med multipla doser (0,5, 1, 2, 3 eller 4 mg/dag) har genomförts på 24 pediatrika patienter i åldern 13 till 17 år. PK-analys av populationen visade att systemisk exponering (C_{max} och AUC) av brexpiprazol hos pediatrika patienter (13 till 17 år) var jämförbar med den hos vuxna patienter inom dosintervallet från 0,5 till 4 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter som iakttagits i studier avseende allmäntoxicitet hos råttor och apa var i huvudsak relaterade till den onormalt höga farmakologiska aktiviteten hos brexpiprazol. Inga säkerhetsmarginaler baserade på $AUC_{0-24\text{ h}}$ vid den högsta rekommenderade dosen till människa (MRHD) på 4 mg/dag kunde härledas hos hon- och hanråttor eller apa.

Hjärt-kärltoxicitet

Efter peroral administrering sänkte brexpiprazol blodtrycket och förlängde QT-intervallet i en säkerhetsfarmakologisk studie hos vakna hanhundar, i upprepade studier avseende allmäntoxicitet hos apor av han- och honkön samt i en toxicitetsstudie på unga hundar av han- och honkön. Den blodtryckssänkande effekten hos brexpiprazol tillskrivs den förväntade blockeringen av α_1 -adrenerga receptorer i perifera blodkärl.

Gentoxicitet, karcinogenicitet

Brepiprazol uppvisade ingen gentoxisk potential i vare sig *in vitro*-studier eller *in vivo*-studier med kliniskt relevanta exponeringar. Peroralt administrerad brexpiprazol ökade inte förekomsten av tumörer i en tvåårig karcinogenicitetsstudie av både han- och honråttor och av hanmöss vid exponeringar upp till 4,4 gånger respektive 3,1 gånger MRHD. Hos honmöss iaktogs en ökad förekomst av adenokarcinom och adenoskvamöst karcinom i mjölkkörteln samt adenom i hypofysens pars distalis, vid liknande eller ännu lägre doser än kliniskt relevanta exponeringar. Dessa prolaktinmedierade endokrina tumörer har iakttagits även hos gnagare med andra antipsykotika och deras kliniska relevans är okänd.

Reproduktionstoxicitet

Efter peroral administrering av brexpiprazol påverkades inte fertiliteten hos hanråttor, men diestrus förlängdes och fertiliteten minskade hos honråttor vid likvärdiga eller lägre exponeringsnivåer än dem som uppnåts kliniskt vid MRHD. Signifikant ökade preimplantationsförluster iaktogs vid 4,1 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD. Vid utvecklingstoxikologiska studier på embryo- och foster var inte brexpiprazol teratogent hos råttor som behandlats peroralt upp till exponeringsnivåer (baserat på uppgifter från icke dräktiga råttor) som uppnåts kliniskt vid MRHD. Hos kanin sågs missbildning av ryggrad hos tre foster ur två kullar vid orala doser av brexpiprazol, som var toxiska för modern, motsvarande cirka 16,5 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Försenad tillväxt, fysisk utveckling och nedsatt livsduglighet för avkomman iaktogs vid brexpiprazoldoser som var toxiska för modern i en studie av pre- och postnatal toxicitet hos peroralt administrerade råttor.

Efter peroral administrering till dräktiga råttor påvisades överföring av brexpiprazol till foster och mjölk i koncentrationer som i allmänhet var jämförbara med de nivåer som setts i moderns blod.

Miljöriskbedömning

Brepiprazol är mycket långlivat och starkt bioackumulerande men inte miljötoxiskt: möjlig anrikning av brexpiprazol i näringskedjor på land kan innebära ett problem (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa
Hydroxypropylcellulosa
Magnesiumstearat
Renat vatten

Tablettdragering

Hypromellos (E 464)
Talk (E 553b)
Titandioxid (E 171)

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, röd, svart)

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, röd)

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul)

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, svart)

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (röd, svart)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

RXULTI 0,25 mg och 0,5 mg filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/PVC.

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

10, 28 eller 56 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg och 4 mg filmdragerade tabletter

28 eller 56 filmdragerade tabletter i blister av aluminium/PVC.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

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

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

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

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

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

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

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

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

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

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juli 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1294/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 0,25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1294/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 1 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 2 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 3 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg brexpiprazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

RXULTI 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter
brexpiprazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter

brexiprazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RXULTI är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar RXULTI
3. Hur du tar RXULTI
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RXULTI ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RXULTI är och vad det används för

RXULTI innehåller den aktiva substansen brexiprazol och tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika.

Det används för att behandla vuxna och ungdomar i åldern 13 år och äldre med schizofreni – en sjukdom med symtom såsom att personen hör, ser eller upplever saker som inte finns där, är misstänksam, talar och beter sig inkonsekvent samt visar känslomässig avflackning. Personer i detta tillstånd kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.

RXULTI kan hjälpa till att hålla symtomen under kontroll och att förebygga återfall under den fortsatta behandlingen.

2. Vad du behöver veta innan du tar RXULTI

Ta inte RXULTI

- om du är allergisk mot brexiprazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare om du:

- upplever en kombination av feber, svettningar, hastigare andning, muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet (kan vara tecken på malignt neuroleptikasyndrom)
- har tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv eller begå självmord. Risken för självmordstankar och självmordsbeteenden är större i början av behandlingen
- eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar drifter eller begär att uppträda på ett

för dig ovanligt sätt och att du inte kan motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Detta kallas störd impuls kontroll. Det kan omfatta beteende som spelberoende, överdrivet ätande eller köpbeteende, onormalt hög sexualdrift eller ökad upptagenhet av ständiga tankar på sex eller sexuella känslor. Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringen

- upplever svårigheter att svälja
- har eller har haft ett lågt antal vita blodkroppar i blodet och får feber eller andra tecken på infektion. Detta kan hända till exempel om andra läkemedel tidigare har sänkt antalet vita blodkroppar. Din läkare kommer regelbundet att mäta antalet vita blodkroppar i blodet för att minska risken för sjukdomar som kallas leukopeni, neutropeni och agranulocytos. Det är viktigt att du regelbundet får blodet testat eftersom dessa sjukdomar kan vara dödliga. Din läkare kommer att avbryta behandlingen omedelbart om antalet vita blodkroppar är för lågt i ditt blod.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar RXULTI, eller under behandlingens gång, om du har

- eller har haft hjärtproblem eller stroke, särskilt om du vet att du har andra riskfaktorer för stroke
- demens (förlust av minne och andra mentala förmågor), särskilt om du är äldre
- oregelbunden puls, eller om någon i din familj har haft oregelbunden puls (inklusive så kallad QT-förlängning som kan upptäckas vid EKG-undersökning). Informera din läkare om du tar andra läkemedel som är kända för att orsaka QT-förlängning
- elektrolyttrubbning (problem med halterna av salter i blodet)
- eller haft lågt eller högt blodtryck
- tidigare har haft blodproppar, eller förekomst av blodproppar inom familjen, eftersom läkemedel mot schizofreni har förknippats med bildning av blodproppar
- eller haft yrsel, på grund av blodtrycksfall när man reser sig upp, vilket kan göra att man svimmar
- eller tidigare har haft ett problem med rörelserna som kallas extrapyramidala symtom (EPS). Dessa kan innefatta ryckiga rörelser, spasmer, rastlöshet eller långsamma rörelser.
- någonsin upplevt eller börjat uppleva rastlöshet och en oförmåga att sitta still. Dessa symtom kan uppstå tidigt under behandlingen. Säg till din läkare om det händer.
- diabetes eller riskfaktorer för diabetes (t.ex. fetma eller att någon i familjen har diabetes). Din läkare kommer att behöva kontrollera ditt blodsocker regelbundet eftersom det kan höjas av detta läkemedel. Tecken på högt blodsocker är överdriven törst, ökad urinmängd, ökad aptit och svaghetskänsla
- tidigare har haft krampanfall (kramper) eller epilepsi
- någonsin andats in mat, magsyra eller saliv i lungorna vilket orsakat en sjukdom som kallas aspirationspneumoni
- ökade halter av hormonet prolaktin eller om du har en tumör i hypofysen.

Viktökning

Detta läkemedel kan orsaka en signifikant viktökning vilket kan påverka din hälsa. Läkaren kommer därför regelbundet att kontrollera din vikt och dina blodfetter.

Kroppstemperatur

Medan du tar RXULTI bör du undvika att bli överhettad eller uttorkad. Träna inte alltför hårt och drick mycket vatten.

Barn och ungdomar

Barn under 13 år får inte använda detta läkemedel. Säkerhet och effekt för dessa patienter har inte utvärderats.

Andra läkemedel och RXULTI

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

RXULTI kan öka effekten av läkemedel som används för att sänka blodtrycket. Tala därför om för din läkare om du använder något läkemedel för att hålla ditt blodtryck under kontroll.

Om du får RXULTI samtidigt som vissa andra läkemedel är det möjligt att läkaren måste ändra dosen av RXULTI eller något av dina andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att nämna följande läkemedel för din läkare:

- läkemedel för att korrigera hjärtrytmen (såsom kinidin)
- antidepressiva läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel som används för att behandla depression och ångest (såsom fluoxetin, paroxetin och johannesört)
- läkemedel mot svampinfektioner (såsom ketokonazol och itrakonazol)
- vissa läkemedel för behandling av hiv-infektion (såsom ritonavir)
- kramplösande läkemedel som används för att behandla epilepsi (såsom karbamazepin och fenobarbital)
- antibiotika för behandling av bakteriella infektioner (till exempel klaritromycin)
- vissa antibiotika som används för att behandla tuberkulos (till exempel rifampicin)
- läkemedel som moxifloxacin (ett antibiotikum) är kända för att förlänga QT-intervallet (ett viktigt mått på hjärtats funktion i ett elektrokardiogram [EKG])
- läkemedel som ändrar koncentrationen av salter i kroppen (vilket orsakar en så kallad elektrolyttrubbning), exempelvis vätskedrivande tabletter såsom furosemid och bendroflumetiazid
- läkemedel som ökar halten av ett enzym som kallas kreatinfosfokinas (CPK), exempelvis läkemedel som kallas statiner, såsom simvastatin, som sänker kolesterolnivåerna i blodet
- läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet, såsom kodein (hostdämpande medel) eller morfin (som används för att behandla svår smärta).

RXULTI med mat och alkohol

RXULTI kan tas med eller utan mat. Alkohol bör undvikas eftersom det kan påverka läkemedlets verkan.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är inte rekommenderat att ta RXULTI under graviditeten. Om du är i barnafödande ålder ska du använda effektiva preventivmedel medan du tar RXULTI. Hos nyfödda barn vars mammor har tagit detta läkemedel under de sista tre månaderna av graviditeten kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, rastlöshet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom ska du kontakta din läkare.

Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt spädbarn mat medan du tar RXULTI. Läkaren kommer att överväga behandlingens fördelar för dig och amningens fördelar för barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns en möjlighet att läkemedlet kan påverka din förmåga att köra och använda maskiner. Kontrollera att du inte känner dig yr eller sömning innan du börjar köra eller hantera maskiner. Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner innan du vet att detta läkemedel inte påverkar dig på ett negativt sätt.

RXULTI innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du använder RXULTI

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du kommer vanligen att få läkemedlet i stigande doser enligt följande:

För vuxna:

- under de första 4 dagarna tar du en 1 mg filmdragerad tablett per dag
- från dag 5 till dag 7 tar du två 1 mg filmdragerade tabletter per dag
- från dag 8 och framåt tar du varje dag en filmdragerad tablett av den styrka som din läkare ordinerat.

Ungdomar 13 år och äldre:

- under de första 4 dagarna tar du en 0,5 mg filmdragerad tablett per dag
- från dag 5 till dag 7 tar du en 1 mg filmdragerad tablett per dag
- från dag 8 och framåt tar du en filmdragerad tablett per dag av den styrka som din läkare ordinerat.

Din läkare kan dock behöva minska eller öka dosen till högst 4 mg en gång dagligen.

Det har ingen betydelse om du tar ditt läkemedel tillsammans med eller utan mat.

Om du tagit andra läkemedel för behandling av schizofreni innan du börjat med RXULTI, kommer din läkare att bestämma om du ska sluta ta det andra läkemedlet gradvis eller omedelbart och hur du ska justera dosen av RXULTI. Din läkare kommer också att informera dig om hur du ska göra om du byter från RXULTI till andra läkemedel.

Patienter med njurproblem

Om du har problem med njurarna kan din läkare komma att justera din dos av detta läkemedel.

Patienter med leverproblem

Om du har problem med levern kan din läkare komma att justera din dos av detta läkemedel.

Om du har tagit för stor mängd av RXULTI

Kontakta omedelbart din läkare eller ditt lokala sjukhus, om du tagit mer RXULTI än den dos du blivit ordinerad. Kom ihåg att ta med dig läkemedelsförpackningen så att det är tydligt vad du har tagit.

Om du har glömt att ta RXULTI

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Men om det nästan är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den missade dosen och fortsätta som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Kontakta läkare om du glömmet två eller flera doser.

Om du slutar att ta RXULTI

Om du slutar att ta detta läkemedel kommer du gå miste om effekten av läkemedlet. Även om du känner dig bättre ska du inte ändra eller sluta ta din dagliga dos av RXULTI, om inte din läkare har sagt att du ska göra det. Om du ändrar eller slutar ta detta läkemedel kan dina sjukdomssymtom komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Under behandlingen kan du uppleva följande allvarliga biverkningar som kräver omedelbar medicinsk behandling.

Tala **omedelbart** om för din läkare om du har:

- tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv eller begå självmord eller självmordsförsök (*mindre vanlig biverkning* - kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- en kombination av feber, svettningar, muskelstelhet och dåsighet eller sömnlighet. Dessa symtom kan vara tecken på ett tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom (det är inte

- känt hur många människor som drabbas).
- avvikelser i hjärtrytmen som kan bero på onormala nervimpulser i hjärtat, onormala mätvärden vid hjärtundersökning (EKG), QT-förlängning – det är inte känt hur många personer som drabbas.
- symtom relaterade till blodproppar, särskilt i benen (symtomen är svullnad, smärta och rodnad på benet), vilka kan transporteras till lungorna och orsaka bröstsmärta och andningssvårigheter (*mindre vanlig biverkning* – kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vid analys av blodprover kan läkaren upptäcka förhöjda halter av prolaktin i ditt blod.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- hudutslag
- viktökning
- akatisi (en obehaglig känsla av inre rastlöshet och ett tvångsmässigt behov att hela tiden röra på sig)
- yrsel
- skakningar
- sömnighet
- diarré
- illamående
- smärta i övre delen av buken
- ryggsmärta
- smärta i armar eller ben eller bådadera
- Vid analys av blodprover kan läkaren upptäcka förhöjda halter av kreatinkinas (även kallat kreatinfosfokinas) i ditt blod (ett enzym som är viktigt för musklernas funktion).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergisk reaktion (t.ex. svullnad i mun, tunga, ansikte eller hals samt klåda eller nässelutslag)
- parkinsonism – ett medicinskt tillstånd med många olika symtom, bland andra minskade eller långsamma rörelser, långsam tankegång, ryckningar när man böjer armar och ben (kuggghjulsrigiditet), hasande gång, skakningar, litet eller obefintligt ansiktsuttryck, muskelstelhet, dreglande
- yrsel på grund av blodtrycksfall när man reser sig upp, vilket kan göra att man kan svimma
- hosta
- tandröta eller hål i tänderna (karies)
- gasbildning
- muskelsmärta
- förhöjt blodtryck
- Vid analys av blodprover kan läkaren upptäcka förhöjda halter av triglycerider i ditt blod
- Vid analys av blodprover kan läkaren upptäcka förhöjda halter av leverenzymmer.

Övriga biverkningar (det är inte känt hur många människor som är drabbade):

- krampanfall
- muskelsvaghet, ömhet eller smärta, särskilt om du samtidigt känner dig sjuk och har feber eller mörk urin. Detta kan bero på en onormal nedbrytning av musklerna vilken kan vara livshotande och leda till problem med njurarna (ett tillstånd som kallas rbdomyolys)
- utsättningssymtom hos nyfödda barn, om modern tagit detta läkemedel under graviditeten
- oförmåga att motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra en handling som kan vara skadlig för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
 - en stark impuls till överdrivet spelande trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen
 - förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift
 - okontrollerbart, överdrivet köpbeteende

- hetsätning (äter stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (äter större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern).
Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden. Han eller hon kommer att diskutera hur man kan hantera eller minska symtomen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar bidrar du till att öka informationen om säkerheten hos detta läkemedel.

5. Hur RXULTI ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på blistret efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 1 mg brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 2 mg brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 3 mg brexpiprazol.
En filmdragerad tablett innehåller 4 mg brexpiprazol.

- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat (se avsnitt 2, ”RXULTI innehåller laktos”), majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, lågsubstiterad hydroxypropylcellulosa, hydroxypropylcellulosa, magnesiumstearat, renat vatten.

Tablettdragering:

Hypromellos (E 464), talk (E 553b), titandioxid (E 171).

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, röd, svart)

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, röd)

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul)

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid (E 172) (gul, svart)

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter
Järnoxid (E 172) (röd, svart)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

RXULTI 0,25 mg filmdragerade tabletter

Ljust brun, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.25 på ena sidan.

RXULTI 0,5 mg filmdragerade tabletter

Ljust orange, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.5 på ena sidan.

RXULTI 1 mg filmdragerade tabletter

Ljust gul, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 1 på ena sidan.

RXULTI 2 mg filmdragerade tabletter

Ljust grön, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 2 på ena sidan.

RXULTI 3 mg filmdragerade tabletter

Ljust lila, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 3 på ena sidan.

RXULTI 4 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 4 på ena sidan.

RXULTI filmdragerade tabletter tillhandahålls i blister av aluminium/PVC innehållande 10, 28 eller 56 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danmark

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.