

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RXULTI 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
RXULTI 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
RXULTI 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
RXULTI 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
RXULTI 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
RXULTI 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RXULTI 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,25 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 45,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

RXULTI 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,5 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 45,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

RXULTI 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 45 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

RXULTI 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 44,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

RXULTI 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 43,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

RXULTI 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg brexpiprazole.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 42,2 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

RXULTI 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία χρώματος ανοιχτού καφέ, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 0.25 στη μία πλευρά.

RXULTI 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 0.5 στη μία πλευρά.

RXULTI 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία χρώματος ανοιχτού κίτρινου, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 1 στη μία πλευρά.

RXULTI 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία χρώματος ανοιχτού πράσινου, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 2 στη μία πλευρά.

RXULTI 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία χρώματος ανοιχτού μοβ, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 3 στη μία πλευρά.

RXULTI 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία λευκού χρώματος, στρογγυλά, ελαφρώς κυρτά με πλαγιοτομημένα άκρα, διαμέτρου 6 mm, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη BRX και 4 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RXULTI ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικος πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για το brexpiprazole είναι 1 mg μία φορά ημερησίως στις ημέρες 1 έως 4.

Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενή και την ανεκτικότητα, η δόση του brexpiprazole μπορεί να τιτλοποιηθεί σε 2 mg μία φορά ημερησίως από την ημέρα 5 έως την ημέρα 7 και, στη συνέχεια, σε 4 mg την ημέρα 8.

Το συνιστώμενο εύρος της στοχευόμενης δόσης είναι 2 mg έως 4 mg μία φορά ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 4 mg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για το brexpiprazole είναι 0,5 mg μία φορά ημερησίως στις ημέρες 1 έως 4.

Η δόση του brexpiprazole θα πρέπει να τιτλοποιηθεί σε 1 mg μία φορά ημερησίως από την ημέρα 5 έως την ημέρα 7 και, στη συνέχεια, σε 2 mg την ημέρα 8. Εβδομαδιαίες αυξήσεις της δόσης μπορούν να γίνουν με διαβαθμίσεις του 1 mg ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανεκτικότητα.

Το συνιστώμενο εύρος της στοχευόμενης δόσης είναι 2 mg έως 4 mg μία φορά ημερησίως. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 4 mg.

Αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά σε brexpiprazole

Όταν γίνεται αλλαγή από άλλα αντιψυχωσικά σε brexpiprazole, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο σταδιακής διασταυρούμενης τιτλοποίησης, με σταδιακή διακοπή της προηγούμενης θεραπείας κατά την έναρξη της θεραπείας με brexpiprazole.

Αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά από brexpiprazole

Κατά την αλλαγή σε άλλα αντιψυχωσικά από brexpiprazole, δεν απαιτείται σταδιακή διασταυρούμενη τιτλοποίηση. Η χορήγηση του νέου αντιψυχωσικού πρέπει να ξεκινά με τη χαμηλότερη δόση, κατά τη διακοπή του brexpiprazole. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι συγκεντρώσεις του brexpiprazole στο πλάσμα θα μειώνονται σταδιακά, για να εξαλειφθούν πλήρως εντός 1 ή 2 εβδομάδων.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του brexpiprazole για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ασθενείς 65 ετών και πιο ηλικιωμένους δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν είναι δυνατόν να προταθεί μια ελάχιστη αποτελεσματική/ασφαλής δόση σ' αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μειώνεται στα 3 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2)

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≥ 7) μειώνεται στα 3 mg μία φορά ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2)

Ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6

Απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας στο μισό της συνιστώμενης δόσης σε ασθενείς με γνωστή κατάσταση χαμηλού μεταβολισμού του CYP2D6. Απαιτείται περαιτέρω τροποποίηση της δοσολογίας στο ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης για γνωστές περιπτώσεις χαμηλού μεταβολισμού του CYP2D6, κατά τη λήψη ισχυρών ή μετρίων αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Προσαρμογές της δόσης λόγω αλληλεπιδράσεων

Προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς αναστολείς/επαγωγείς του CYP2D6. Αν αποσυρθεί ο αναστολέας/επαγωγέας του CYP3A4 ή ο αναστολέας του CYP2D6, ενδεχομένως να χρειαστεί μια επιστροφή της δόσης του brexpiprazole στο επίπεδο που χρησιμοποιούνταν πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, παρά τις προσαρμογές της δόσης του RXULTI, πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου η ανάγκη ταυτόχρονης χρήσης RXULTI και αναστολέων του CYP2D6 ή του CYP3A4.

Πίνακας 1: Προσαρμογές της δόσης του RXULTI σε ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6 και για ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του CYP

Παράγοντες	Προσαρμοσμένη δόση
Χαμηλός μεταβολισμός του CYP2D6	
Γνωστές περιπτώσεις χαμηλού μεταβολισμού του CYP2D6	Χορηγήστε το μισό της συνιστώμενης δόσης
Γνωστές περιπτώσεις χαμηλού μεταβολισμού του CYP2D6 που λαμβάνουν ισχυρούς/μέτριους αναστολείς CYP3A4	Χορηγήστε το ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης
Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του CYP2D6 ή/και αναστολείς του CYP3A4	
Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6	Χορηγήστε το μισό της συνιστώμενης δόσης
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	Χορηγήστε το μισό της συνιστώμενης δόσης
Ισχυροί/μέτριοι αναστολείς του CYP2D6 με ισχυρούς/μέτριους αναστολείς του CYP3A4	Χορηγήστε το ένα τέταρτο της συνιστώμενης δόσης

Ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Αν το brexpiprazole χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη), σε ασθενή που είναι σταθεροποιημένος με brexpiprazole, είναι απαραίτητο να γίνει σταδιακή τιτλοποίηση της ημερήσιας δόσης του brexpiprazole στο διπλάσιο της συνιστώμενης δόσης, μέσα σε διάστημα 1 έως 2 εβδομάδων. Στη συνέχεια, αν σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση χρειαστεί περαιτέρω προσαρμογή της δόσης, η δόση μπορεί να αυξηθεί το πολύ έως και στο τριπλάσιο της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 mg, όταν το brexpiprazole χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4. Προτιμάται η διαίρεση της δόσης brexpiprazole σε δύο φορές ημερησίως, καθώς η δόση άπαξ ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα διακυμάνσεις από το ανώτατο στο κατώτατο επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι επαγωγείς του CYP3A4 ασκούν την επίδρασή τους με τρόπο που εξαρτάται από την πάροδο του χρόνου και ενδέχεται να περάσουν τουλάχιστον 2 εβδομάδες, μέχρι η επίδρασή τους να φτάσει στο ανώτατο σημείο, μετά την εμφάνισή της. Αντιστρόφως, ενδέχεται να περάσουν τουλάχιστον 2 εβδομάδες, μετά τη διακοπή, μέχρι να μειωθεί η επαγωγή του CYP3A4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του brexpiprazole σε παιδιά και εφήβους κάτω των 13 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να χρειαστεί αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες. Σε όλη την περίοδο αυτή οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι εγγενής στις ψυχωσικές ασθένειες και διαταραχές της διάθεσης και σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί, λίγο μετά την έναρξη ή την αλλαγή της αντιψυχωσικής θεραπείας, όπως και κατά τη θεραπεία με brexpiprazole (βλ. παράγραφο 4.8). Η αντιψυχωσική αγωγή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Το brexpiprazole δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου/ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, καθώς αυτοί οι ασθενείς εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Το brexpiprazole θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαταραχές αγωγιμότητας), αγγειακή εγκεφαλική νόσο, παθήσεις που θα προδιέθεταν τους ασθενείς για εκδήλωση υπότασης (αφυδάτωση, υποογκαιμία και αγωγή με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή υπέρτασης (συμπεριλαμβανομένης της ταχέως εξελισσόμενης ή της κακοήθους).

Παράταση του QT

Ενδέχεται να αναπτυχθεί παράταση του QT σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά.

Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν μόνο λίγες, μη σοβαρές παρατάσεις του QT με το brexpiprazole. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του brexpiprazole σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, οικογενειακό ιστορικό με παράταση του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής με αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εφόσον οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά εμφανίζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, θα πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με brexpiprazole.

Ορθοστατική υπόταση και συγκοπή

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ορθοστατική υπόταση μπορεί να περιλαμβάνουν ζάλη, αίσθημα «κενής» κεφαλής και ταχυκαρδία. Γενικά, αυτοί οι κίνδυνοι είναι μεγαλύτεροι στην αρχή της θεραπείας με αντιψυχωσικά και κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης των δόσεων. Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ηλικιωμένους), ή με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών λόγω της υπότασης, περιλαμβάνονται ασθενείς με αφυδάτωση, υποογκαιμία, υπό θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία ή διαταραχές αγωγιμότητας), ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, καθώς και ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιψυχωσικά. Γι' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση μικρότερης δόσης έναρξης και μια πιο βραδεία τιτλοποίηση, και θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ορθοστατικά ζωτικά σημεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ)

Ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνθετο σύμπτωμα, το οποίο ονομάζεται Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ), έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του brexpiprazole (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις του ΚΝΣ είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, αλλαγή της πνευματικής κατάστασης και σημεία αυτόνομης αστάθειας (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του ΚΝΣ ή εμφανίσει ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις για ΚΝΣ, το brexpiprazole πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (όπως οξεία δυστονία) είναι γνωστές ενέργειες κατηγορίας για τα αντιψυχωσικά. Το brexpiprazole πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Όψιμη δυσκινησία

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιψυχωσικά ενδέχεται να αναπτυχθεί ένα σύνδρομο πιθανώς μη αναστρέψιμων, ακούσιων δυσκινητικών κινήσεων. Παρόλο που ο επιπολασμός του συνδρόμου φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους, ειδικά στις ηλικιωμένες γυναίκες, είναι αδύνατον να βασιστούμε στις εκτιμήσεις για τον επιπολασμό, προκειμένου να γίνει πρόβλεψη, κατά την έναρξη της θεραπείας με αντιψυχωσικά, ποιοι ασθενείς είναι πιθανόν να αναπτύξουν το σύνδρομο. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας ενώ λαμβάνει θεραπεία με brexpiprazole, πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή και η διακοπή της λήψης. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να επιδεινωθούν ή ακόμα μπορεί και να εμφανιστούν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αγγειακές εγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με ορισμένα αντιψυχωσικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια), συμπεριλαμβανομένων θανάτων,

σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια

Το brexpiprazole δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και δεν συνιστάται για τη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με άνοια, λόγω του αυξημένου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία, μερικές φορές ακραία και σχετιζόμενη με κετοξέωση ή υπερωσμωτικό κόμα ή θάνατο, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άτυπα αντιψυχωσικά.

Παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να προδιαθέσουν τους ασθενείς έναντι σοβαρών επιπλοκών, συμπεριλαμβάνουν παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό, συμπεριλαμβανομένου του brexpiprazole, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και εξασθένηση). Πρέπει να μετριέται η γλυκόζη πλάσματος νηστείας, πριν ή λίγο μετά από την έναρξη της θεραπείας με αντιψυχωσικά. Πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης θεραπείας, για τυχόν επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης.

Αύξηση βάρους και δυσλιπιδαιμία

Τα αντιψυχωσικά, όπως και το brexpiprazole, έχουν συσχετιστεί με αλλαγές στον μεταβολισμό, όπως αύξηση σωματικού βάρους και δυσλιπιδαιμία. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα αύξησης βάρους με αυξημένης διάρκειας θεραπεία με brexpiprazole (βλέπε παράγραφο 4.8). Κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογηθεί το λιπιδιμικό προφίλ. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση του σωματικού βάρους και του λιπιδιμικού προφίλ στη γραμμή βάσης και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Επιληπτικές κρίσεις

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, το brexpiprazole πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με άλλες παθήσεις που δυνητικά μειώνουν το κατώφλι των επιληπτικών κρίσεων. Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις κατά τη χρήση brexpiprazole (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ρύθμιση θερμοκρασίας σώματος

Έχει αποδοθεί σε αντιψυχωσικά η διαταραχή στην ικανότητα του σώματος να μειώνει την εσωτερική θερμοκρασία του σώματος. Συνιστάται να δίνεται η δέουσα προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του brexpiprazole, σε ασθενείς που θα βιώσουν συνθήκες οι οποίες ενδέχεται να συμβάλλουν σε αύξηση της εσωτερικής θερμοκρασίας του σώματος, π.χ. εντατική εξάσκηση, έκθεση σε ακραία υψηλές θερμοκρασίες, ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων με αντιχολινεργική δράση ή πιθανότητα αφυδάτωσης.

Δυσφαγία

Η δυσκινησία του οισοφάγου και η εισρόφηση έχουν συσχετισθεί με τη χρήση αντιψυχωσικών. Το brexpiprazole πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο πνευμονίας από εισρόφηση.

Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με brexpiprazole αναφέρθηκαν διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων, όπως διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παίγνια. Οι ασθενείς μπορεί να βιώσουν αυξημένες παρορμήσεις, ειδικότερα παθολογική ενασχόληση με τυχερά παίγνια, και ανικανότητα ελέγχου αυτών των παρορμήσεων κατά την περίοδο λήψης brexpiprazole. Στις άλλες παρορμήσεις που αναφέρθηκαν περιλαμβάνονται: ψυχαναγκαστικές σεξουαλικές συμπεριφορές, ψυχαναγκαστικές αγορές, επεισοδιακή υπερφαγία και άλλες παρορμητικές και ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό διαταραχών ελέγχου παρορμήσεων μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Επειδή οι ασθενείς μπορεί να μην αναγνωρίσουν αυτές τις συμπεριφορές ως μη φυσιολογικές, είναι σημαντικό ο γιατρός που συνταγογραφεί να ρωτήσει τους ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν συγκεκριμένα για την ύπαρξη νέων ή αυξημένων διαταραχών ελέγχου παρορμήσεων ή άλλων ψυχαναγκαστικών

συμπεριφορών, κατά τη θεραπεία με brexpiprazole. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα συμπτώματα διαταραχών ελέγχου παρορμήσεων ενδέχεται να συσχετίζονται με την υποκείμενη διαταραχή. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκε ότι οι παρορμήσεις σταμάτησαν όταν μειώθηκε η δόση ή διακόπηκε η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Αν δεν αναγνωριστούν, οι ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές μπορεί να βλάψουν τον ασθενή ή άλλους. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει τέτοιου είδους παρορμήσεις ενόσω λαμβάνει brexpiprazole (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λευκοπενία, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυττάρωση

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και ακοκκιοκυττάρωσης (όπως και θανάσιμα περιστατικά) κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντιψυχωσικά. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λευκοπενίας/ουδετεροπενίας περιλαμβάνονται προϋπάρχοντα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και ιστορικό λευκοπενίας/ουδετεροπενίας λόγω λήψης φαρμάκων. Θα πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση της γενικής εξέτασης αίματος, σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων ή ιστορικό λευκοπενίας/ουδετεροπενίας λόγω λήψης φαρμάκων, κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας, και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του brexpiprazole με το πρώτο σημείο μείωσης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων. Οι ασθενείς με ουδετεροπενία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πυρετό ή άλλα συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης, και να λαμβάνουν άμεσα θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων ή σημείων. Σε ασθενείς με βαριά ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1.000/\text{mm}^3$) θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του brexpiprazole, και θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων τους μέχρι την ανάρρωσή τους.

Προλακτίνη

Το brexpiprazole μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα της προλακτίνης. Οι αυξήσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με brexpiprazole είναι γενικά ήπιες και ενδέχεται να υποχωρήσουν κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Ωστόσο, σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να επιμένει κατά τη διάρκεια της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8).

Λακτόζη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία RXULTI περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτόζης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το brexpiprazole μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6.

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το brexpiprazole

Αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση κετοконаζόλης (200 mg δύο φορές ημερησίως επί 7 ημέρες), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, με μία εφάπαξ δόση 2 mg brexpiprazole από του στόματος, αύξησε την AUC του brexpiprazole κατά 97 % και δεν μετέβαλε τη C_{max} . Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες αλληλεπιδράσεων, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης του brexpiprazole στο μισό, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη).

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης (600 mg δύο φορές ημερησίως επί 12 ημέρες), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, με μια εφάπαξ δόση 4 mg brexpiprazole από του στόματος, είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση κατά περίπου 31 % και 73 % στη C_{max} και την AUC του brexpiprazole, αντιστοίχως. Αν το brexpiprazole χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο), η συνολική ημερήσια απαραίτητη δόση brexpiprazole αυξάνεται κατά έναν συντελεστή περίπου τριπλάσιο της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. Η δόση

άπαξ ημερησίως brexpiprazole σε περίπτωση συγχρόνησης με επαγωγείς του CYP3A4 έχει ως αποτέλεσμα διακύμανση από το ανώτατο στο κατώτατο επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς του CYP2D6

Η συγχρόνηση μιας εφάπαξ δόσης 2 mg brexpiprazole από του στόματος με κινιδίνη (324 mg ημερησίως επί 7 ημέρες), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6, αύξησε την AUC του brexpiprazole κατά 94 % και δεν μετέβαλε τη C_{max} . Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες αλληλεπιδράσεων, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης του brexpiprazole στο μισό, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 (κινιδίνη, παροξετίνη και φλουοξετίνη).

Με βάση τις εκτιμήσεις από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, οι ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και του CYP2D6, ή οι ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6, οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, αναμένεται να έχουν τετραπλάσια έως πενταπλάσια αύξηση στις συγκεντρώσεις του brexpiprazole. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η προσαρμογή της δόσης στο ένα τέταρτο της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Δυνατότητα του brexpiprazole να επηρεάζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro*, το brexpiprazole είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα κυτοχρώματος P450. Το brexpiprazole δεν επηρεάζει την απορρόφηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του μεταφορέα της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή, εάν το brexpiprazole χορηγηθεί ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QT (π.χ. μοξιφλοξασίνη) ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. διουρητικά όπως φουροσεμίδη, βενδροφλουμεθειαζίδη).

Αν το brexpiprazole χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), π.χ. στατίνες όπως η σιμβαστατίνη, πρέπει να ληφθεί υπόψη το πιθανό αθροιστικό αποτέλεσμα της αύξησης της CPK που προκαλείται από το brexpiprazole.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πληροφορίες σχετικά με τυχόν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις του brexpiprazole. Πρέπει να δίδεται προσοχή, όταν γίνεται συνταγογράφηση ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Επειδή το brexpiprazole δρα κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το brexpiprazole λαμβάνεται σε συνδυασμό με αλκοόλ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ με αλληλεπικαλυπτόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. οπιούχα όπως η κωδεΐνη ή η μορφίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του brexpiprazole στις εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το brexpiprazole δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Τα νεογέννητα που εκτέθηκαν σε αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένου του brexpiprazole, κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ή/και συμπτωμάτων στέρσης, τα οποία μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονια, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια και διαταραχή στη σίτιση. Συνεπώς, τα νεογέννητα πρέπει να βρίσκονται υπό προσεκτική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το brexpiprazole/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από τη χορήγηση σε ζώα έδειξαν απέκκριση του brexpiprazole/μεταβολιτών του στο γάλα των επιμύων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Πρέπει να ληφθεί απόφαση είτε για διακοπή του θηλασμού είτε για διακοπή/αποφυγή της θεραπείας με brexpiprazole, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του θηλασμού για το παιδί και τα οφέλη της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση του brexpiprazole στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες που έγιναν σε ζώα κατέδειξαν μείωση στη γονιμότητα των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το brexpiprazole έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, εξαιτίας πιθανών ενεργειών στο νευρικό σύστημα, όπως καταστολή και ζάλη, οι οποίες αποτελούν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου στους ενήλικες ήταν ακαθυσία (5,6 %) και αύξηση βάρους (3,9 %) και στους εφήβους ήταν ναυτία (6,4%), υπνηλία (4,5 %) και ακαθυσία (3,6%).

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία με brexpiprazole εμφανίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Ο πίνακας βασίζεται σε ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες, φάσης 2 και 3, με σχετικές θεραπευτικές δόσεις (2 mg έως 4 mg) και βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παιδιατρικές κλινικές δοκιμές φάσης 3 με σχετικές θεραπευτικές δόσεις (1 mg έως 4 mg).

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομαδοποίηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Εξάνθημα	Αγγειοοίδημα Κνησμός Διόγκωση προσώπου	

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Αύξηση σωματικού βάρους		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Απόπειρα αυτοκτονίας Αυτοκτονικός ιδεασμός	Διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παύγια Παρορμητική συμπεριφορά Επεισοδιακή υπερφαγία Ψυχαναγκαστικές αγορές Ψυχαναγκαστική σεξουαλική συμπεριφορά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ακαθυσία Ζάλη Τρόμος Υπνηλία ¹	Παρκινσονισμός	Επιληπτικές κρίσεις Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (ΚΝΣ)
Καρδιακές διαταραχές				Ηλεκτροκαρδιογρά φημα με παρατεταμένο QT
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβαν ομένων πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) Ορθοστατική υπόταση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου			Βήχας	
Γαστρεντερικές διαταραχές		Διάρροια Ναυτία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Οδοντική τερηδόνα Μετεωρισμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος σε ράχη Άλγος σε άκρο	Μυαλγία	Ραβδομυόλυση

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου				Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη προλακτίνη αίματος ²	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση	Αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	

¹ Περιλαμβάνει επίσης καταστολή και υπερυπνία

² Η κατηγοριοποίηση της αυξημένης προλακτίνης αίματος βασίζεται στα κριτήρια δυνητικής κλινικής συσχέτισης (PCR) > 1 × ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενήλικες

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Η ακαθυσία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε σχέση με τα ΕΠΣ στην ομάδα που λάμβανε 2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως brexpiprazole (5,6 %) σε σύγκριση με 4,5 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, ακολουθούμενη από τρόμο (2,7 %), σε σύγκριση με 1,2 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ΕΠΣ, σε βραχυπρόθεσμες ελεγχόμενες δοκιμές, είναι δυσκινησία (0,4 %), εξωπυραμιδική διαταραχή (1,8 %) και παρκινσονισμός (0,4 %). Βλ. παράγραφο 4.4.

Ακαθυσία

Από μελέτες σταθερής δόσης φαίνεται ότι υπάρχει μια σχέση δόσης-απόκρισης για την ακαθυσία, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με brexpiprazole, με αυξημένη συχνότητα με μεγαλύτερες δόσεις. Η συχνότητα εμφάνισης ακαθυσίας στις ομάδες που λάμβαναν 1 mg ημερησίως, 2 mg ημερησίως και 4 mg ημερησίως brexpiprazole ήταν 3,0 %, 4,6 % και 6,5 %, αντιστοίχως, σε σύγκριση με το 5,2 % των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης ακαθυσίας στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές (5,4 %) ήταν παρόμοια με τη συχνότητα εμφάνισης στις μακροπρόθεσμες δοκιμές ανοιχτής ετικέτας (5,7 %).

Αυτοκτονική συμπεριφορά

Σε βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία σε σχέση με την αυτοκτονική συμπεριφορά για 8 ασθενείς (0,5 %, 2 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, 1 οδήγησε σε διακοπή) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με brexpiprazole, και από 3 ασθενείς (0,4 %, καμία σοβαρή) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε μακροπρόθεσμες δοκιμές ανοιχτής ετικέτας, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία σε σχέση με την αυτοκτονική συμπεριφορά από 23 ασθενείς (1,6 %). Συνολικά, στο πρόγραμμα κλινικής εξέλιξης του brexpiprazole για τη σχιζοφρένεια, προέκυψε ένας θάνατος λόγω αυτοκτονίας, ο οποίος όμως δεν θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι σχετίζεται με το φάρμακο. Υπάρχουν αυθόρμητες αναφορές για περιπτώσεις αυτοκτονίας και απόπειρας αυτοκτονίας, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Βλ. παράγραφο 4.4.

Παράταση του QT

Στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές με brexpiprazole, αναφέρθηκαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία, οι οποίες σχετίζονταν με παράταση του QT στην ομάδα που λάμβανε 2 mg έως 4 mg (0,3 %), σε σύγκριση με τις 3 ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία που αναφέρθηκαν για ασθενείς στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία στις βραχυπρόθεσμες δοκιμές ήταν παρόμοια με αυτή στις μακροπρόθεσμες δοκιμές.

Οι επιπτώσεις του brexpiprazole σε θεραπευτικές (4 mg) και υπερθεραπευτικές (12 mg) δόσεις στο διάστημα QT αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, θετικά (μοξιφλοξασίνη) και με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη δοκιμή παράλληλου σκέλους. Οι αναλύσεις των υποομάδων από αυτήν τη δοκιμή υπέδειξαν ότι η παράταση του QT_c ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες ασθενείς, από ό,τι στους άντρες (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).

Αύξηση βάρους

Σε βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (αύξηση κατά ≥ 7 % από τη γραμμή βάσης του σωματικού βάρους) ήταν 9,1 % στην ομάδα που λάμβανε 2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως brexpiprazole, σε σύγκριση με 3,8 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Σε μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοιχτής ετικέτας, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (αύξηση $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους) κατά την επίσκεψη, ήταν 20,7 %, ενώ 0,4 % των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω της αύξησης βάρους. Σε ασθενείς που είχαν αύξηση βάρους ≥ 7 % από τη γραμμή βάσης, το βάρος αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου, με μέση αύξηση βάρους έως και 10,2 κιλά στην εβδομάδα 52. Η συνολική μέση μεταβολή του σωματικού βάρους, για την ομάδα που λάμβανε brexpiprazole στη μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοιχτής ετικέτας, ήταν 2,1 κιλά στην εβδομάδα 52. Βλ. παράγραφο 4.4.

Προλακτίνη

Η συχνότητα εμφάνισης αύξησης των επιπέδων προλακτίνης στο αίμα ήταν 0,9 % στην ομάδα που λάμβανε 2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως brexpiprazole, σε σύγκριση με 0,5 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, σε βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αύξησης των επιπέδων της προλακτίνης (1,5 % έναντι 0,60 %) παρατηρήθηκε στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άντρες, σε βραχυπρόθεσμες δοκιμές. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης αύξησης των επιπέδων της προλακτίνης $> 1 \times$ ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο στην ομάδα που λάμβανε 2 mg/ημερησίως έως 4 mg/ημερησίως brexpiprazole ήταν 13,7 % στις γυναίκες, έναντι 6,4 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, και 11,1 % στους άντρες, έναντι 10,3 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Βλ. παράγραφο 4.4.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Ένα δυνητικά θανατηφόρο σύνθετο σύμπτωμα, το οποίο ονομάζεται Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (KNΣ), έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με brexpiprazole (βλ. παράγραφο 4.4).

Ναυτία

Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, στην ομάδα που λάμβανε 2 mg έως 4 mg brexpiprazole, ήταν συνολικά 2,3 % στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές, σε σύγκριση με 2,0 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Για τον εμετό η συχνότητα εμφάνισης ήταν 1,0 % στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με brexpiprazole, σε σύγκριση με 1,2 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Όσον αφορά στις διαφορές φύλου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ναυτίας (4,8 % έναντι 2,8 %) και εμετού (4,6 % έναντι 1,4 %) στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους άντρες από τους ασθενείς της ομάδας που λάμβαναν θεραπεία με brexpiprazole σε βραχυπρόθεσμες δοκιμές. Όσον αφορά τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας στους άντρες ήταν 2,8 %, έναντι 3,2 % στις γυναίκες, ενώ η συχνότητα εμφάνισης εμετού στους άντρες ήταν 3,0 %, έναντι 2,6 % στις γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.2).

Εφηβοί ηλικίας 13 ετών και άνω με σχιζοφρένεια

Η συχνότητα, το είδος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στους εφήβους αναμένεται να είναι παρόμοια με αυτά στους ενήλικες.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Στις βραχυπρόθεσμες δοκιμές, η ακαθυσία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου σε σχέση με τα ΕΠΣ στην ομάδα που λάμβανε 1 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως brexpiprazole (3,6 %) σε σύγκριση με 2,9 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερες εμφανίσεις άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου σε σχέση με τα ΕΠΣ σε βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν μυϊκή δυσκαμνία (0,9 %), υποκινησία (0,9 %) και τρόμος (0,9 %).

Ακαθυσία

Η συχνότητα εμφάνισης ακαθυσίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με brexpiprazole σε μια βραχυπρόθεσμη, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή ήταν 3,6 % έναντι 2,9 % για ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης ακαθυσίας στην εν εξελίξει μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοικτής ετικέτας ήταν 5,1 %. Βλ. παράγραφο 4.4.

Αυτοκτονική συμπεριφορά

Σε βραχυπρόθεσμη, ελεγχόμενη δοκιμή, εμφανιζόμενο κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητο συμβάν αυτοκτονικής συμπεριφοράς αναφέρθηκε σε 1 ασθενή (0,9 %, μη σοβαρό συμβάν) στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με brexpiprazole και κανένα συμβάν στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Στη μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοικτής ετικέτας, εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα αυτοκτονικής συμπεριφοράς αναφέρθηκαν σε 8 ασθενείς (2,7 %). Βλ. παράγραφο 4.4.

Παράταση του QT

Δεν αναφέρθηκαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα παράτασης του QT στις δοκιμές για τη σχιζοφρένεια σε εφήβους. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται στον πληθυσμό των εφήβων θεωρείται παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στον πληθυσμό των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Αύξηση βάρους

Σε μια βραχυπρόθεσμη, ελεγχόμενη δοκιμή το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (αύξηση κατά ≥ 7 % από τη γραμμή βάσης του σωματικού βάρους) ήταν 8,2 % στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με brexpiprazole, σε σύγκριση με 4,9 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Η μέση αύξηση του βάρους από τη γραμμή βάσης έως την τελευταία επίσκεψη ήταν 0,8 kg στους ασθενείς που λάμβαναν brexpiprazole και 0,0 kg στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Για να γίνει η προσαρμογή ως προς τη φυσιολογική ανάπτυξη, ελήφθησαν βαθμολογίες z (οι οποίες μετρήθηκαν με τιμές τυπικών αποκλίσεων [T.A.]), που λαμβάνουν υπόψη τη φυσιολογική ανάπτυξη των παιδιών και των εφήβων μέσω συγκρίσεων με αντίστοιχες ως προς την ηλικία και το φύλο τυπικές μετρήσεις του πληθυσμού. Μεταβολή της βαθμολογίας z κατά $< 0,5$ T.A. θεωρείται μη κλινικά σημαντική. Σε αυτήν τη μελέτη, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στη μέση βαθμολογία z από τη γραμμή βάσης έως την τελευταία επίσκεψη στις ομάδες που λάμβαναν brexpiprazole και εικονικό φάρμακο. Το 4,5 % των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε brexpiprazole και το 3,9 % των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο εμφάνισαν αύξηση της προσαρμοσμένης ως προς την ηλικία και το φύλο βαθμολογίας z του σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 0,5 T.A. από τη γραμμή βάσης. Εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα αύξησης βάρους αναφέρθηκαν στο 1,7 % όλων των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε brexpiprazole σε σύγκριση με 3,4 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Βλ. παράγραφο 4.4.

Στη μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοικτής ετικέτας, το ποσοστό των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (αύξηση κατά ≥ 7 % από τη γραμμή βάσης του σωματικού βάρους) σε οποιαδήποτε επίσκεψη ήταν 44,6% στην ομάδα που λάμβανε brexpiprazole. Η μέση μεταβολή της βαθμολογίας z

από τη γραμμή βάσης έως την τελευταία επίσκεψη ήταν 0,10 T.A. ως προς το σωματικό βάρος, ενώ το 20 % των ασθενών εμφάνισαν αύξηση της προσαρμοσμένης ως προς την ηλικία και το φύλο βαθμολογίας z του σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 0,5 T.A. από τη γραμμή βάσης. Εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα σχετικά με την αύξηση βάρους παρατηρήθηκαν στο 11,5 % των ασθενών, ενώ άλλα εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα σχετικά με την αύξηση βάρους, όπως αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και αυξημένη περιφέρεια μέσης, αναφέρθηκαν έκαστο σε έναν ασθενή.

Προλακτίνη

Στη βραχυπρόθεσμη δοκιμή, δεν αναφέρθηκαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης. Οι συχνότητες αύξησης των επιπέδων της προλακτίνης κατά $> 1 \times$ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) στην ομάδα που λάμβανε 2 mg έως 4 mg brexpiprazole ήταν 26,8 % στις γυναίκες έναντι 6,3 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, και 24,5 % στους άνδρες έναντι 6 % στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Στις μακροπρόθεσμες δοκιμές, το 1,7% των ασθενών ανέφεραν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα αύξησης των επιπέδων προλακτίνης στο αίμα και το 0,7% των ασθενών ανέφεραν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα υπερπρολακτιναιμίας. Βλ. παράγραφο 4.4.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Δεν αναφέρθηκαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα σε σχέση με το ΚΝΣ στις δοκιμές για τη σχιζοφρένεια σε εφήβους. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται στον πληθυσμό των εφήβων θεωρείται παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στον πληθυσμό των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ναυτία

Εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα ναυτίας αναφέρθηκαν στις δοκιμές για τη σχιζοφρένεια σε εφήβους. Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται στον πληθυσμό των εφήβων θεωρείται παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Υπνηλία που περιλαμβάνει την καταστολή και την υπερυπνία

Σε βραχυπρόθεσμες δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με υπνηλία εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων (καταστολή, υπνηλία, υπερυπνία) ήταν 7,3% στην ομάδα που λάμβανε 2-4 mg brexpiprazole έναντι 6,7% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Σε μια μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοικτής ετικέτας, η συχνότητα εμφάνισης των σχετιζόμενων με υπνηλία εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων (καταστολή, υπνηλία, υπερυπνία) ήταν 11,9%. Αυτά τα εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Αμέσως μετά από υπερδοσολογία, ενδεχομένως να είναι χρήσιμη η πλύση στομάχου και η αντιμετώπιση με εμετικό. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να γίνει ηλεκτροκαρδιογράφημα και, αν υπάρχει παράταση του διαστήματος QT, θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της καρδιάς.

Διαφορετικά, η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, με διατήρηση της επάρκειας των αεραγωγών οδών, του καλού αερισμού και της οξυγόνωσης και της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων. Η στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν, ωσότου ανακάμψει πλήρως ο ασθενής.

Ο ενεργός άνθρακας και η σαρβιτόλη από του στόματος (50 g/240 ml), τα οποία χορηγήθηκαν μία ώρα μετά από την κατάποση δόσης 2 mg brexpiprazole από του στόματος, μείωσαν την C_{max} και την AUC του brexpiprazole κατά περίπου 5 % έως 23 %, και κατά 31 % έως 39 %, αντιστοίχως. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπευτική ικανότητα του ενεργού άνθρακα, για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με brexpiprazole.

Αν και δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία σχετικά με την επίδραση της αιμοδιαπίδυσης στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με brexpiprazole, η αιμοδιαπίδυση είναι απίθανο να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, επειδή το brexpiprazole είναι εκτεταμένα συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοληπτικά, άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC N05AX16

Μηχανισμός δράσης

Το brexpiprazole είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η φαρμακολογία του brexpiprazole θεωρείται ότι διαμεσολαβείται από μια διαμορφωτική δράση στα συστήματα σεροτονίνης και ντοπαμίνης, η οποία συνδυάζει δράση μερικού αγωνιστή στους σεροτονινεργικούς 5-HT_{1A} και ντοπαμινεργικούς D₂ υποδοχείς, με δράση ανταγωνιστή στους σεροτονινεργικούς 5-HT_{2A} υποδοχείς, με παρόμοια υψηλές συγγένειες σε όλους αυτούς του υποδοχείς (K_i: 0,1 nM έως 0,5 nM). Το brexpiprazole επιδεικνύει επίσης δράση ανταγωνιστή στους νοραδρενεργικούς α_{1B/2C} υποδοχείς, με συγγένεια στο ίδιο υπονανομοριακό εύρος K_i (K_i: 0,2 nM έως 0,6 nM).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι επιδράσεις των γενετικών παραλλαγών στη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στο brexpiprazole δεν έχουν διερευνηθεί.

Επιδράσεις στο διάστημα QT

Οι επιδράσεις του brexpiprazole στο διάστημα QT αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή. Στη συνολική ανάλυση, το brexpiprazole δεν παρέτεινε το διάστημα QT_c σε κλινικά σημαντικό βαθμό, μετά από θεραπευτικές και υπερθεραπευτικές δόσεις (4 mg ημερησίως, n = 62 ή 12 mg ημερησίως, n = 53), και δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις του brexpiprazole και στην παράταση του QT_c.

Οι αναλύσεις των υποομάδων από τη ενδελεχή δοκιμή για το QT_c υπέδειξαν ότι η παράταση του QT_c

ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες ασθενείς, από ό,τι στους άντρες. Στην ομάδα που λάμβανε 4 mg ημερησίως brexpiprazole, η μέγιστη, προσαρμοσμένη με εικονικό φάρμακο μεταβολή από τη γραμμή βάσης στο διάστημα QT_{cl} ήταν 5,2 ms (90 % διάστημα εμπιστοσύνης: 1,5, 8,9) στους άντρες (n = 48) και 15,0 ms (90 % διάστημα εμπιστοσύνης: 7,7, 22,3) στις γυναίκες (n = 14), 6 ώρες μετά τη δόση. Στην ομάδα που λάμβανε 12 mg ημερησίως brexpiprazole, η μέγιστη, προσαρμοσμένη με εικονικό φάρμακο μεταβολή από τη γραμμή βάσης στο διάστημα QT_{cl} ήταν 2,9 ms (90 % διάστημα εμπιστοσύνης: -1,2, 6,9) στους άντρες (n = 40), 12 ώρες μετά τη δόση, και 10,4 ms (90 % διάστημα εμπιστοσύνης: 2,7, 18,2) στις γυναίκες (n = 13), 24 ώρες μετά τη δόση. Ο μικρότερος αριθμός γυναικών, σε σύγκριση με τον αριθμό των αντρών, που συμμετείχαν στη μελέτη, δεν επιτρέπει την έκδοση οριστικών συμπερασμάτων.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ενήλικες:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του brexpiprazole, για τη θεραπεία ενηλίκων με σχιζοφρένεια, μελετήθηκαν σε δύο πολυεθνικές και μία περιφερειακή (Ιαπωνία), διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης κλινικές δοκιμές (δοκιμές 1 έως 3), σε μια πολυεθνική, διάρκειας 6 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με δραστική ουσία αναφοράς (κουετιαπίνη), ευέλικτης δόσης κλινική δοκιμή (δοκιμή 4), και σε μια πολυεθνική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 52 εβδομάδων δοκιμή συντήρησης (δοκιμή 5). Οι δοκιμές περιλάμβαναν 2.690 ασθενείς ηλικίας από 18 ετών έως 65 ετών.

Στις δοκιμές 1, 2 και 3, το brexpiprazole τιτλοποιήθηκε με τον τρόπο που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, με 1 mg επί 4 ημέρες και, στη συνέχεια, με 2 mg κατά τις ημέρες 5 έως 7. Την ημέρα 8, η δόση αυξήθηκε στα 4 mg για ορισμένα από τα σκέλη της θεραπείας.

Βραχυπρόθεσμες δοκιμές

Στις τρεις βραχυπρόθεσμες, σταθερής δόσης δοκιμές (δοκιμές 1, 2 και 3), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν 2 mg brexpiprazole μία φορά ημερησίως, 4 mg brexpiprazole μία φορά ημερησίως ή εικονικό φάρμακο.

Η δοκιμή 4 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα στο brexpiprazole, σε ένα ευέλικτο εύρος δόσεων από 2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως και 400 mg έως 800 mg κουετιαπίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR) για την ευαισθησία της μελέτης. Στις βραχυπρόθεσμες δοκιμές, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας προσδιορίστηκε ως η μέση μεταβολή από τη γραμμή βάσης στην εβδομάδα 6 στις συνολικές βαθμολογίες της κλίμακας θετικού και αρνητικού συνδρόμου (PANSS), μια πολυπαραγοντική απογραφή που αποτελείται από πέντε παράγοντες για την αξιολόγηση θετικών συμπτωμάτων, αρνητικών συμπτωμάτων, αποδιοργανωμένων σκέψεων, ανεξέλεγκτης εχθρότητας/έξαψης και άγχους/κατάθλιψης.

Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο στις δοκιμές 1, 2 και 4 ήταν η συνολική κλινική εκτίμηση της σοβαρότητας (CGI-S) της σχιζοφρένειας, μια αξιολόγηση 7 σημείων από τον γιατρό για τη σοβαρότητα της ασθένειας. Η CGI-S αξιολογήθηκε, επίσης, στις δοκιμές 3 και 5 ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

Οι επιδράσεις του brexpiprazole αξιολογήθηκαν επίσης μέσω ενός αριθμού προκαθορισμένων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων: συγκεκριμένες πτυχές των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (βαθμολογία θετικής υποκλίμακας της PANSS, βαθμολογία αρνητικής υποκλίμακας της PANSS, βαθμολογία στοιχείου έξαψης (PEC) της PANSS (PEC), παράγοντες Marder της PANSS θετικοί, αρνητικοί, αποδιοργανωμένες σκέψεις, ανεξέλεγκτη εχθρότητα/έξαψη και άγχος/κατάθλιψη). και αναλύσεις ανταπόκρισης (ορίζεται ως 30 % βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της PANSS, σε σύγκριση με τη γραμμή βάσης ή CGI-I βαθμολογία 1 [πάρα πολύ βελτιωμένη] ή 2 [πολύ βελτιωμένη]).

Η αποτελεσματικότητα διαπιστώθηκε στην δοκιμή 1 τόσο για 2 mg ημερησίως brexpiprazole όσο και

για 4 mg ημερησίως brexpiprazole, και επαναλήφθηκε στη δοκιμή 2 μόνο για 4 mg ημερησίως brexpiprazole και στη δοκιμή 3 μόνο για 2 mg ημερησίως brexpiprazole.

Στη δοκιμή 4 ευέλικτης δόσης, στην εβδομάδα 6, οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με brexpiprazole παρουσίασαν αριθμητικά μεγαλύτερη βελτίωση στη συνολική βαθμολογία της PANSS, απ' ό,τι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αν και η διαφορά στην εβδομάδα 6 δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο για την ανάλυση της πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ($p = 0,0560$; βλ. πίνακα 2). Στην ίδια δοκιμή προστέθηκε η δραστική ουσία αναφοράς κουετιαπίνη XR, μόνο για την ευαισθησία της μελέτης, διαχωρισμένη από εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα πρωταρχικής αποτελεσματικότητας για δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας

Δοκιμή	Ομάδα θεραπείας	n	Μέτρηση πρωταρχικής αποτελεσματικότητας: PANSS			
			Βαθμολογία μέσης γραμμής βάσης (T.A.)	Μεταβολή MET από τη γραμμή βάσης (T.Σ.)	Μέση διαφορά MET ^{α, β} (95 % Δ.Ε.)	τιμή p
1	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006
	Εικονικό φάρμακο	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Εικονικό φάρμακο	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Εικονικό φάρμακο	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2, 0,1)	0,0560
	Εικονικό φάρμακο	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

T.A. Τυπική Απόκλιση

T.Σ. Τυπικό σφάλμα

Μέση τιμή ET Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

Δ.Ε. Διάστημα εμπιστοσύνης

* Θεραπεία ανώτερης στατιστικής σημασίας από το εικονικό φάρμακο

α Διαφορά (brexpiprazole μείον εικονικό φάρμακο) της μεταβολής της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από τη γραμμή βάσης, στην εβδομάδα 6

β Η μέση τιμή ET, το Δ.Ε. 95 % και οι τιμές p για μεμονωμένες δοκιμές προέρχονται από μια ανάλυση MMRM (Μοντέλα Μικτών επιδράσεων με Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις) ως εξής: σταθερές επιδράσεις στις εγκαταστάσεις, θεραπεία, επίσκεψη και αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, με γραμμή βάσης και αλληλεπίδραση γραμμής βάσης ανά επίσκεψη ως συμμεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκε δομή μήτρας αδόμητης διακύμανσης-συνδιακύμανσης.

Η πρωταρχική στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός μοντέλου MMRM με καταλογισμό MAR (τυχαία έλλειψη). Τα αποτελέσματα από την ανάλυση ευαισθησίας, με χρήση πολλαπλών καταλογισμών βασισμένων σε εικονικό φάρμακο, ήταν συνεπή με την πρωταρχική

ανάλυση.

Τα αποτελέσματα για την παράμετρο δευτερεύουσας έκβασης (σημαντικής) και τα πρόσθετα καταληκτικά σημεία υποστήριζαν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο.

Στη δοκιμή 1 διαπιστώθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία CGI-S, τη μέτρηση σημαντικής δευτερεύουσας αποτελεσματικότητας, στην εβδομάδα 6, για τις ομάδες που λάμβαναν 2 mg ημερησίως και 4 mg ημερησίως, σε σύγκριση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Λόγω της ιεραρχίας των εξετάσεων, η μεγαλύτερη βελτίωση που διαπιστώθηκε και για τις δύο ομάδες των 2 mg ημερησίως και 4 mg ημερησίως, στη βαθμολογία CGI-S, μπορεί να ληφθεί υπόψη μόνο ως υποστηρικτική των δοκιμών 2, 3, και (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα σημαντικής δευτερεύουσας αποτελεσματικότητας για δοκιμές διάρκειας 6 εβδομάδων σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας

Δοκιμή	Ομάδα θεραπείας	n	Μέτρηση σημαντικής δευτερεύουσας αποτελεσματικότητας CGI-S			
			Βαθμολογία μέσης γραμμής βάσης (Τ.Α.)	Μεταβολή MET από τη γραμμή βάσης (Τ.Σ.)	Μέση διαφορά MET ^α (95 % Δ.Ε.)	τιμή p
1	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Εικονικό φάρμακο	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Εικονικό φάρμακο	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazole (2 mg ημερησίως)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazole (4 mg ημερησίως)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Εικονικό φάρμακο	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazole* (2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως) ^β	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Εικονικό φάρμακο	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

Τ.Α. Τυπική Απόκλιση

Τ.Σ. Τυπικό σφάλμα

Μέση τιμή ET Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

Δ.Ε. Διάστημα εμπιστοσύνης

* Θεραπεία ανώτερης στατιστικής σημασίας από το εικονικό φάρμακο

α Διαφορά (brexpiprazole μείον εικονικό φάρμακο) της μεταβολής της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από τη γραμμή βάσης, στην εβδομάδα 6

β Μέση δόση 3,5 mg/ημερησίως

Διατήρηση δοκιμής αποτελεσματικότητας

Στη δοκιμή 5, μια μακροπρόθεσμη δοκιμή, σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της διατήρησης των επιδράσεων του brexpiprazole μέσω αξιολόγησης της χρονικής καθυστέρησης μέχρι μια επικείμενη υποτροπή της σχιζοφρένειας, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με

1 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως brexpiprazole, σταθεροποιήθηκαν για ένα χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων έως 36 εβδομάδων και μετά τυχαιοποιήθηκαν με διπλά τυφλό τρόπο, είτε για να συνεχίσουν τη θεραπεία με σταθεροποίηση της δόσης brexpiprazole (n = 96) ή για να λάβουν εικονικό φάρμακο (n = 104) για ένα χρονικό διάστημα 52 εβδομάδων ή μέχρι να προκύψει υποτροπή.

Κατά την πρωταρχική ανάλυση του χρόνου μέχρι την επεκείμενη υποτροπή, οι ασθενείς που λάμβαναν brexpiprazole παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$). Την εβδομάδα 52, το brexpiprazole (13,5 %) είχε μειώσει τον κίνδυνο επεκείμενης υποτροπής κατά 71 %, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38,5 %). Κατά το χρονικό διάστημα σταθεροποίησης, το brexpiprazole βελτίωσε την κλινική συμπτωματολογία (όπως αξιολογήθηκε μέσω PANSS, CGI-S και CGI-I [Ανάλυση συνδιακύμανσης - ANCOVA Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης - LOCF]) και τη λειτουργικότητα (όπως αξιολογήθηκε μέσω Συνολικής εκτίμησης της λειτουργικότητας (GAF) [ANCOVA LOCF]). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν κατά τη διπλά τυφλή φάση διατήρησης των 52 εβδομάδων, σε ασθενείς που λάμβαναν brexpiprazole, ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν επιδείνωση στις βαθμολογίες των PANSS, CGI-S και CGI-I, και GAF [ANCOVA LOCF]. Το brexpiprazole διατήρησε τον έλεγχο των συμπτωμάτων και τη λειτουργικότητα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του brexpiprazole στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με σχιζοφρένεια μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων (δοκιμή 6) και σε μια εν εξελίξει μακροπρόθεσμη δοκιμή ανοικτής ετικέτας διάρκειας 24 μηνών. Στη βραχυπρόθεσμη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν 110 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο brexpiprazole, 101 ασθενείς στην αριπιπραζόλη για λόγους ευαισθησίας της δοκιμασίας και 104 ασθενείς στο εικονικό φάρμακο, με μέση ηλικία τα 15 έτη.

Στη βραχυπρόθεσμη δοκιμή (δοκιμή 6), οι ασθενείς έλαβαν είτε brexpiprazole 2 έως 4 mg ημερησίως, αριπιπραζόλη 10 έως 20 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας προσδιορίστηκε ως η μέση μεταβολή από τη γραμμή βάσης έως την εβδομάδα 6 στις συνολικές βαθμολογίες της κλίμακας θετικού και αρνητικού συνδρόμου (PANSS).

Το brexpiprazole 2 έως 4 mg ημερησίως και η αριπιπραζόλη κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη μέση μεταβολή από τη γραμμή βάσης στη συνολική βαθμολογία PANSS.

Οι ενδιάμεσες αναλύσεις από τη μακροπρόθεσμη δοκιμή με τις ευέλικτες δόσεις του brexpiprazole 1 έως 4 mg ημερησίως έδειξαν ότι διατηρήθηκε η βελτίωση όσον αφορά τα συμπτώματα από τη γραμμή βάσης έως τον μήνα 24 στη συνολική βαθμολογία PANSS.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα πρωταρχικής αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή διάρκειας 6 εβδομάδων σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας σε παιδιατρικούς ασθενείς

Δοκιμή	Ομάδα θεραπείας	n	Μέτρηση πρωταρχικής αποτελεσματικότητας: PANSS			
			Βαθμολογία μέσης γραμμής βάσης (Τ.Α.)	Μεταβολή MET από τη γραμμή βάσης (Τ.Σ.)	Μέση διαφορά MET ^a (95 % Δ.Ε.)	τιμή p
6	Brexiprazole (2 mg ημερησίως έως 4 mg ημερησίως)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Αριπιπραζόλη (10 mg ημερησίως έως 20 mg ημερησίως)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8, -2,21)	0,0032

Δοκιμή	Ομάδα θεραπείας	n	Μέτρηση πρωταρχικής αποτελεσματικότητας: PANSS			
			Βαθμολογία μέσης γραμμής βάσης (Τ.Α.)	Μεταβολή MET από τη γραμμή βάσης (Τ.Σ.)	Μέση διαφορά MET ^α (95 % Δ.Ε.)	τιμή p
	Εικονικό φάρμακο	103 ^β	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

Τ.Α. Τυπική Απόκλιση

Τ.Σ. Τυπικό σφάλμα

Μέση τιμή ET Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων

Δ.Ε. Διάστημα εμπιστοσύνης

* Θεραπεία ανώτερης στατιστικής σημασίας από το εικονικό φάρμακο

α Διαφορά (brexpiprazole μείον εικονικό φάρμακο) της μεταβολής της μέσης τιμής ελαχίστων τετραγώνων από τη γραμμή βάσης, στην εβδομάδα 6

β Το δείγμα αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει υπό θεραπεία ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στη γραμμή βάσης και σε τουλάχιστον 1 αξιολόγηση μετά τη γραμμή βάσης όσον αφορά τη συνολική βαθμολογία PANSS

Επιπλέον, μια ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής έχει θεωρηθεί υποστηρικτική για τη σύγκριση των δεδομένων κλινικής αποτελεσματικότητας μεταξύ εφήβων και ενηλίκων με σχιζοφρένεια.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το brexpiprazole απορροφάται μετά από τη χορήγηση του δισκίου, με τις ανώτατες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 4,0 ωρών από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σύνθεσης του δισκίου από του στόματος είναι 95,1 %. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του brexpiprazole επιτυγχάνονται μέσα σε 10 ημέρες έως 12 ημέρες δοσολογίας. Η χορήγηση δισκίου 4 mg brexpiprazole με τυπικό γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} ή την AUC του brexpiprazole. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης και πολλαπλών ημερήσιων δόσεων, η έκθεση στο brexpiprazole (C_{max} και AUC) είχε ποσοστιαία αύξηση ανάλογη με τη χορηγούμενη δόση. Με βάση *in vivo* μελέτες, το brexpiprazole δεν είναι ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέας των μεταφορέων εκροής, όπως πολυανθεκτικότητας (MDR) 1 (P-gp) και πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του brexpiprazole, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, είναι υψηλός (1,56 l/kg $\pm$ 0,418 l/kg), που δείχνει εξωαγγειακή κατανομή. Το brexpiprazole δημιουργεί ισχυρούς δεσμούς με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα (σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99 %), με την αλβουμίνη του ορού και με την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη, και η δέσμευσή του από τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από τυχόν νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση αποτελέσματα από *in vitro* μελέτες, η δέσμευση του brexpiprazole από πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από βαρφαρίνη, διαζεπάμη και διγίτοξίνη.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση *in vitro* μελέτες για τον μεταβολισμό, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ανασυνδυασμένο ανθρώπινο κυτόχρωμα P450, ο μεταβολισμός του brexpiprazole φάνηκε να διαμεσολαβείται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6, οδηγώντας σε σχηματισμό οξειδωτικών μεταβολιτών. Με βάση *in vitro* δεδομένα, το brexpiprazole παρουσίασε ελάχιστη έως καθόλου αναστολή άλλων ισοενζύμων CYP450. *In vivo*, ο μεταβολισμός του brexpiprazole διαμεσολαβείται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP2D6, οδηγώντας σε σχηματισμό οξειδωτικών μεταβολιτών με μόνο έναν μεταβολίτη, το DM-3411, το οποίο υπάρχει στο πλάσμα με έκθεση μεγαλύτερη από 10 % στο πλάσμα.

Σε σταθερή κατάσταση, το DM-3411 αντιστοιχεί στο 23,1 % έως 47,7 % της έκθεσης του brexpiprazole (AUC) στο πλάσμα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι *in vivo* προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις του brexpiprazole στο πλάσμα, οι εκθέσεις του DM-3411 στον εγκέφαλο ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης. Συνεπώς, θεωρείται ότι το DM-3411 δεν συμβάλλει στις θεραπευτικές επιπτώσεις του brexpiprazole.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση brexpiprazole, επισημασμένου με [¹⁴C], περίπου 24,6 % και 46 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντιστοίχως. Λιγότερο από το 1 % του αναλλοίωτου brexpiprazole αποβλήθηκε στα ούρα και περίπου το 14 % της από του στόματος δόσης ανακτήθηκε αναλλοίωτη στα κόπρανα. Η φαινόμενη κάθαρση του από του στόματος δισκίου brexpiprazole, μετά από χορήγηση μία φορά ημερησίως, είναι 19,8 ($\pm$ 11,4) ml/h/kg. Μετά από πολλαπλή χορήγηση brexpiprazole μία φορά ημερησίως, η ημιζωή τελικής εξάλειψης του brexpiprazole και του κύριου μεταβολίτη του, του DM-3411, είναι 91,4 ώρες και 85,7 ώρες, αντιστοίχως.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του brexpiprazole είναι αναλογικές της δόσης και χρονικά αναλλοίωτες, μετά από εφάπαξ δόση (0,2 mg έως 8 mg) και πολλαπλές δόσεις (0,5 mg έως 4 mg), με χορήγηση μία φορά ημερησίως.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Ηλικία

Μετά από εφάπαξ δόση brexpiprazole (2 mg), οι ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 65 ετών) παρουσίασαν παρόμοια συστηματική έκθεση του brexpiprazole (C_{max} και AUC), σε σύγκριση με τους ενήλικους ασθενείς (18 ετών έως 45 ετών, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φύλο

Η αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων στον πληθυσμό, κατέδειξε ότι το φύλο συνιστά μια στατιστικά σημαντική συμμεταβλητή. Η έκθεση (AUC) του brexpiprazole εκτιμήθηκε πως είναι 25 % υψηλότερη στις γυναίκες, σε σύγκριση με αυτήν στους άντρες (βλ. παράγραφο 4.8).

Φυλή

Παρόλο που δεν πραγματοποιήθηκε κάποια ειδική μελέτη, η αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε καμία ένδειξη για κλινικά σημαντικές διαφορές, σε σχέση με τη φυλή, στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του brexpiprazole.

Γονότυπος του CYP2D6

Η αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων στον πληθυσμό έδειξε ότι οι ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6 έχουν κατά 47 % υψηλότερη έκθεση στο brexpiprazole, σε σχέση ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάπνισμα

Με βάση μελέτες που χρησιμοποίησαν ένζυμα ανθρώπινου ήπατος *in vitro*, το brexpiprazole δεν αποτελεί υπόστρωμα του CYP1A2. Συνεπώς, το κάπνισμα δεν θα έπρεπε να έχει κάποια επίπτωση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του brexpiprazole.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς (n = 10) με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} < 30$ ml/λεπτό), η AUC του από του στόματος brexpiprazole (εφάπαξ δόση 3 mg), σε σύγκριση με αντίστοιχους υγιείς ασθενείς, ήταν αυξημένη κατά 68 %, ενώ η C_{max} παρέμεινε αναλλοίωτη. Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $CL_{cr} < 60$ ml/λεπτό), η μέγιστη συνιστώμενη δόση μειώθηκε σε 3 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς (n = 22) με διαφορετικό βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορίες Child-Pugh A, B και C), η AUC του από του στόματος brexpiprazole (εφάπαξ δόση 2 mg), σε σύγκριση με αντίστοιχους υγιείς ασθενείς, παρουσιάστηκε αυξημένη κατά 24 % σε περιπτώσεις ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας, αυξημένη κατά 60 % σε περιπτώσεις μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας, και αναλλοίωτη σε περιπτώσεις βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες Child-Pugh B και C), η μέγιστη συνιστώμενη δόση μειώθηκε σε 3 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διενεργήθηκε φαρμακοκινητική (ΦΚ) μελέτη πολλαπλών δόσεων (0,5, 1, 2, 3 ή 4 mg ημερησίως) σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών. Η πληθυσμιακή ΦΚ ανάλυση υπέδειξε ότι η συστηματική έκθεση (C_{max} και AUC) στο brexpiprazole σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 13 έως 17 ετών) ήταν συγκρίσιμη με αυτή σε ενήλικες ασθενείς σε όλο το εύρος δόσης από 0,5 έως 4 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε επίμυες και πιθήκους, σχετίζονταν κυρίως με υπερβολική φαρμακολογική δράση του brexpiprazole. Δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν περιθώρια ασφαλείας, με βάση την AUC_{0-24h} της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους, των 4 mg ημερησίως, τόσο από τους θηλυκούς όσο και από τους αρσενικούς επίμυες και πιθήκους.

Καρδιαγγειακή τοξικότητα

Μετά από του στόματος χορήγηση, το brexpiprazole μείωσε την πίεση του αίματος και παρέτεινε το διάστημα QT, σε μια φαρμακολογική μελέτη για την ασφάλεια σε αρσενικό σκύλο που είχε τις αισθήσεις του, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρσενικούς και θηλυκούς πιθήκους, και σε μια μελέτη τοξικότητας για νεαρά άτομα σε αρσενικούς και θηλυκούς σκύλους. Η επίπτωση του brexpiprazole στη μείωση της πίεσης του αίματος αποδίδεται στον αναμενόμενο αποκλεισμό των άλφα 1 αδρενοϋποδοχέων στα περιφερικά αιμοφόρα αγγεία.

Γονοτοξικότητα, καρκινογένεση

Το brexpiprazole δεν έδειξε καμία δυναμική γονοτοξικότητας, τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες, χρησιμοποιώντας κλινικά σημαντικές εκθέσεις. Το από του στόματος χορηγούμενο brexpiprazole δεν προκάλεσε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων, σε μια διετή μελέτη καρκινογένεσης, τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς επίμυες, καθώς και σε αρσενικά ποντίκια, σε εκθέσεις έως 4,4 φορές και 3,1 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους. Στα θηλυκά ποντίκια, παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος και αδеноπλακώδους καρκινώματος στον μαστικό αδένα, καθώς και αδενώματος στο περιφερικό τμήμα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, σε παρόμοιες ή ακόμα χαμηλότερες κλινικά σημαντικές εκθέσεις. Αυτοί οι ενδοκρινικοί όγκοι που διαμεσολαβούνται από την προλακτίνη παρατηρήθηκαν επίσης σε τρωκτικά που λάμβαναν άλλα αντιψυχωσικά, όμως η κλινική τους σημασία δεν είναι γνωστή.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Κατόπιν από του στόματος χορήγησης, το brexpiprazole δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρσενικών επιμύων, αλλά παρέτεινε τον δίοιστρο και μείωσε τη γονιμότητα στους θηλυκούς επίμυες σε παρόμοια ή ακόμα χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης, από εκείνα που επιτεύχθηκαν κλινικώς με μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις των προεμφυτευτικών απωλειών σε επίπεδα κατά 4,1 φορές μεγαλύτερα της κλινικής έκθεσης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους. Σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας στα έμβρυα, το brexpiprazole δεν ήταν παράγοντας τερατογένεσης σε επίμυες που λάμβαναν από του στόματος brexpiprazole έως τα επίπεδα έκθεσης (με βάση δεδομένα από μη εγκύους επίμυες) που επιτεύχθηκαν κλινικώς με μέγιστη

συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους. Στα κουνέλια παρατηρήθηκαν ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης σε 3 έμβρυα, από 2 γέννες με από του στόματος, μητρικά τοξικές δόσεις, brexpiprazole, οι οποίες αντιστοιχούν σε έκθεση περίπου 16,5 φορές μεγαλύτερη της κλινικής έκθεσης σε μέγιστη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους.

Παρατηρήθηκαν καθυστερημένη ανάπτυξη, σωματική ανάπτυξη και προβλήματα βιωσιμότητας στους απογόνους, με μητρικά τοξικές δόσεις του brexpiprazole σε μια μελέτη προγενετικής/μεταγενετικής αναπτυξιακής τοξικότητας, σε επίμυες με από του στόματος χορήγηση brexpiprazole.

Κατόπιν από του στόματος χορήγησης σε εγκύους επίμυες, διαπιστώθηκε μεταφορά του brexpiprazole στο έμβρυο και στο γάλα, σε συγκεντρώσεις που ήταν γενικά συγκρίσιμες με τα επίπεδα που παρατηρούνταν στο μητρικό αίμα.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Το brexpiprazole είναι πολύ επίμονο και πολύ βιοσυσσωρευτικό, αλλά όχι τοξικό για το περιβάλλον: ενδέχεται να προκαλέσει ανησυχία ο πιθανός εμπλουτισμός των χερσαίων τροφικών αλυσίδων με brexpiprazole (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Μονοϋδρική λακτόζη
Άμυλο αραβόσιτου
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Χαμηλής υποκατάστασης υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Κεκαθαρισμένο νερό

Επικάλυψη δισκίων

Υπρομελλόζη (E 464)
Τάλκης (E 553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

RXULTI 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οξείδιο του σιδήρου (E 172) (κίτρινο, κόκκινο, μαύρο)

RXULTI 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οξείδιο του σιδήρου (E 172) (κίτρινο, κόκκινο)

RXULTI 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οξείδιο του σιδήρου (E 172) (κίτρινο)

RXULTI 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οξείδιο του σιδήρου (E 172) (κίτρινο, μαύρο)

RXULTI 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Οξείδιο του σιδήρου (E 172) (κόκκινο, μαύρο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία RXULTI 0,25 mg και 0,5 mg

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/PVC.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία RXULTI 1 mg

10, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/PVC.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία RXULTI 2 mg, 3 mg και 4 mg

28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες αλουμινίου/PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να είναι επικίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3)
Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RXULTI 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/001 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

RXULTI 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

RXULTI 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/003 (10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/18/1294/004 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/18/1294/008 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

RXULTI 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/005 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/18/1294/009 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

RXULTI 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/006 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/18/1294/010 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

RXULTI 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/18/1294/007 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/18/1294/011 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.