

RXULTI

R EF

Otsuka Pharma Scandinavia

Filmdragerad tablett 2 mg

(Tillhandahålls ej) (ljus grön, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 2 på ena sidan)

Neuroleptikum

Aktiv substans:

Brexpiprazol

ATC-kod:

N05AX16

Läkemedel från Otsuka Pharma Scandinavia omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

RXULTI filmdragerad tablett 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Indikationer

RXULTI är indicerat för behandling av schizofreni hos vuxna.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

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

Rekommenderad måldos ligger mellan 2 mg och 4 mg en gång dagligen.

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.

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

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 Interaktioner och Farmakokinetik).

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 Interaktioner). 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 Interaktioner).

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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av brexpiprazol till barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ska sväljas.

De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan mat.

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 Biverkningar). Högriskpatienter ska följas upp noggrant vid antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

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

Brexpiprazol 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 Biverkningar och Farmakodynamik).

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 Dosering).

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

Biverkningar). 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 kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) 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

Brexpiprazol 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 fasteglukos 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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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 Biverkningar).

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 neutrofiltal $< 1\,000/\text{mm}^3$) 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 Biverkningar).

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.

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 (itrakonazol, 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 dos en. Dosering av brexpiprazol en gång dagligen, vid samtidig administrering av CYP3A4-inducerare, leder till stora fluktuationer mellan max- och minvärden (se avsnitt Dosering).

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 Dosering).

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 elektrolytbalansrubbning (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 Biverkningar).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av brexpiprazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har uppvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 mjolk hos råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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 Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna var akatysi (5,6 %) och viktökning (3,9 %).

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 i fas 2 och 3 med relevanta terapeutiska doser (2 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.

Organsyste mklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Hudutslag	Angioödem Urtikaria Svullnad i ansiktet	
Metabolism och nutrition		Ökad vikt		
Psykiska störningar			Suicidförsök Själv mordst nkar	Spelberoend e

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
				Impulsivt beteende Hetsätning Tvångsmässigt köpbeteende Tvångsmässigt sexuellt beteende
Centrala och perifera nervsystemet		Akatisi Yrsel Tremor Sedation	Parkinsonism	Anfall Malignt neuroleptika syndrom (MNS)
Hjärtat				Förlängt QT på elektrocardiogram
Blodkär			Venös tromb oembolism (inklusive lung emboli och djup ventrombos) Ortostatisk hypotoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Hosta	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen		Lös avföring Illamående Högt sittande buksmärta	Karies Gasbildning	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremitet	Myalgi	Rabdomyolys
Graviditet, puerperium och perinatalperiod				Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt Graviditet)
Undersökningar	Förhöjt blodprolaktin ¹	Förhöjt kreatinfosfokinaser i blod	Förhöjt blodtryck Förhöjda blodtriglycerider Förhöjda leverenzymerna	

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (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 %).

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.

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 supratherapeutiska (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 Farmakodynamik).

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.

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.

Malignt neuroleptikasyndrom

Ett potentiellt dödligt symptomkomplex som kallas malignt neuroleptikasyndrom (MNS) har rapporterats i samband med brexpiprazol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik).

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Brexpiprazol 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). Brexpiprazol uppvisar även antagonistisk aktivitet vid noradrenerga α_{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 supratherapeutiska 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_{cl}-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_{cl}-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 och säkerhet

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 til 65 år.

I prövning 1, 2 och 3 titrerades brexpiprazol enligt beskrivningen i avsnitt Dosering 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 effektergebnat för de sex veckor långa prövningarna med schizofrenipatienter

Prövning	Behandlingsgrup p	n	Primärt effektmått: PANSS			
				Medelvär desförän dring	Medelvär desdiffer ens,	p-värde

			Medelpo äng vid baslinjen (SD)	från baslinjen , minsta kvadrat metoden (SE)	minsta kvadrat metoden a, b (95 % KI)	
1	Brexpipr azol (2 mg/da g)*	180	95,85 (13,75)	−20,73 (1,55)	−8,72 (−13,1; −4,37)	< 0,0001
	Brexpipr azol (4 mg/da g)*	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	Brexpipr azol (2 mg/da g)	179	96,30 (12,91)	−16,61 (1,49)	−3,08 (−7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpipr azol (4 mg/da g)*	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	Brexpipr azol (2 mg/da g)*	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		n	
----------	--	---	--

	Behandlingsgrupp		Huvudsakligt sekundärt effektmått: CGI-S			
			Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelvärdesförändring från baslinjen, minsta kvadrat metoden (SE)	Medelvärdesdifferens, minsta kvadrat metoden ^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	−0,81	--	--

			(0,61)	(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 symptomkontroll och funktionsnivå jämfört med placebo.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för effekt och säkerhet med brexpiprazol, för den pediatriiska populationen från 13 års ålder till mindre än 18 års ålder (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Brexpiprazol absorberas efter administrering av tabletten, och maximal plasmakoncentration inträffar inom 4,0 timmar efter administrering av en enkeldos. Den absoluta orala biotillgänglighet för tablettformuleringen är 95,1 %. Jämviktskoncentrationen 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 flerdagiga 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 α 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 [¹⁴C]-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 flerfaldig 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) likande systemisk exponering för brexpiprazol ($C_{\max}$ och AUC) som de vuxna patienterna (18 till 45 år; se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Kön

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

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 Dosering).

Rökning

Baserat på studier som använt mänskliga leverenzymmer *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 Dosering.).

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 Dosering.).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för brexpiprazol till barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Effekter som iakttagits i studier avseende allmäntoxicitet hos råtta 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 hanråtta 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 $\alpha 1$ -adrenerga receptorer i perifera blodkärl.

Gentoxicitet, karcinogenicitet

Brexpiprazol 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 iakttogs 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 uppnått 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 uppnått 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

Brexpiprazol är mycket långlivat och starkt bioackumulerande men inte miljötoxiskt: möjlig anrikning av brexpiprazol i näringskedjor på land kan innebära ett problem (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

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 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 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 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 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 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 42,2 mg laktos (som monohydrat).

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,25 mg (ljus brun, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.25 på ena sidan)

1 x 28 tablett(er) kartong (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 0,5 mg (ljus orange, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 0.5 på ena sidan)

1 x 28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 1 mg (ljus gul, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 1 på ena sidan)

10 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 2 mg (ljus grön, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 2 på ena sidan)

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 3 mg (ljus lila, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 3 på ena sidan)

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 4 mg (vit, rund, 6 mm i diameter, svagt konvex med fasad kant, präglad med BRX och 4 på ena sidan)

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*