

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RXULTI 0,25 mg tabletki powlekane
RXULTI 0,5 mg tabletki powlekane
RXULTI 1 mg tabletki powlekane
RXULTI 2 mg tabletki powlekane
RXULTI 3 mg tabletki powlekane
RXULTI 4 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

RXULTI 0,25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 0,25 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 45,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RXULTI 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 45,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RXULTI 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 45 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RXULTI 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 44,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RXULTI 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 43,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

RXULTI 4 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg breksipirazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 42,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

RXULTI 0,25 mg tabletki powlekane

Jasnobrązowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 0.25 po jednej stronie.

RXULTI 0,5 mg tabletki powlekane

Jasnopomarańczowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 0.5 po jednej stronie.

RXULTI 1 mg tabletki powlekane

Jasnożółte, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 1 po jednej stronie.

RXULTI 2 mg tabletki powlekane

Jasnozielone, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 2 po jednej stronie.

RXULTI 3 mg tabletki powlekane

Jasnofioletowe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 3 po jednej stronie.

RXULTI 4 mg tabletki powlekane

Białe, okrągłe, lekko wypukłe tabletki o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem BRX i 4 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RXULTI jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i starszej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Zalecana dawka początkowa brekspiprazolu to 1 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4.

Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka brekspiprazolu może być zwiększona do 2 mg raz na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie do 4 mg w dniu 8.

Zakres zalecanej dawki docelowej wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 4 mg.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa brekspiprazolu to 0,5 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4.

Dawkę brekspiprazolu należy stopniowo zwiększać do 1 mg raz na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie do 2 mg w dniu 8. Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka brekspiprazolu może być zwiększana co tydzień o 1 mg.

Zakres zalecanej dawki docelowej wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 4 mg.

Zmiana z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol

Podczas zmiany z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol należy rozważyć

stopniowe krzyżowe dobieranie dawki leku ze stopniowym odstawianiem wcześniej stosowanego leku podczas rozpoczynania leczenia breksipirazolem.

Zmiana z leczenia breksipirazolem na inne leki przeciwpsychotyczne

Podczas zmiany z leczenia breksipirazolem na inne leki przeciwpsychotyczne nie ma potrzeby stopniowego dobierania krzyżowego dawki leku. Przyjmowanie nowego leku przeciwpsychotycznego należy rozpocząć od najmniejszej jego dawki, jednocześnie odstawiając breksipirazol. Należy brać pod uwagę, że stężenie breksipirazolu w osoczu będzie się zmniejszało stopniowo, aż do całkowitej eliminacji leku z organizmu po 1 lub 2 tygodniach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności breksipirazolu w leczeniu schizofrenii u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie jest możliwe podanie wskazówek odnośnie do minimalnej skutecznej/bezpiecznej dawki w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek jest zmniejszona do 3 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Maksymalna zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (≥ 7 w klasyfikacji Childa-Pugha) jest zmniejszona do 3 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Osoby o wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6

U pacjentów o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 wymagana jest zmiana dawki do połowy zalecanej dawki. Dalsze zmniejszenie dawki do jednej czwartej zalecanej dawki jest wymagane w przypadku pacjentów o znanym słabym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6, którzy przyjmując jednocześnie silne lub umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne inhibitory/leki indukujące CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6. W razie odstawienia inhibitora/leku indukującego CYP3A4 lub inhibitora CYP2D6 może być wymagany powrót do tej dawki breksipirazolu, jaką stosowano przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia (patrz punkt 4.5). W razie pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego RXULTI, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego RXULTI i inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.

Tabela 1: Dostosowanie dawki produktu leczniczego RXULTI u pacjentów o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 oraz w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami cytochromu CYP

Czynniki	Dawka dostosowana
Osoby z wolno metabolizującym cytochromem CYP2D6	
Osoby o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6	Podawać połowę zalecanej dawki
Osoby o wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 przyjmujące silne/umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4	Podawać jedną czwartą zalecanej dawki
Pacjenci przyjmujący inhibitory cytochromu CYP2D6 i (lub) inhibitory cytochromu CYP3A4	
Silne inhibitory cytochromu CYP2D6	Podawać połowę zalecanej dawki
Silne inhibitory cytochromu CYP3A4	Podawać połowę zalecanej dawki

Czynniki	Dawka dostosowana
Silne/umiarkowane inhibitory cytochromu CYP2D6 z silnymi/umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4	Podawać jedną czwartą zalecanej dawki

Pacjenci przyjmujący leki silnie indukujące cytochrom CYP3A4

Jeśli breksipirazol jest stosowany jednocześnie z lekami silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna), u pacjenta, u którego uzyskano stabilizację dzięki podawaniu breksipirazolu, niezbędne jest stopniowe zwiększanie dawki dobowej breksipirazolu do dwukrotnej zalecanej dawki breksipirazolu w ciągu od 1 do 2 tygodni. Następnie, jeśli na podstawie odpowiedzi klinicznej potrzebne jest dalsze dostosowanie dawki, dawkę można zwiększyć maksymalnie do trzykrotnej zalecanej dawki dobowej. W przypadku stosowania breksipirazolu jednocześnie z lekami silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 dawka dobowa nie może przekraczać 12 mg. Zaleca się podawanie breksipirazolu dwa razy na dobę w dawce podzielonej, ponieważ dawkowanie raz na dobę powoduje duże wahania stężenia od wartości szczytowej do najniższej (patrz punkt 4.5).

Produkty lecznicze indukujące cytochrom CYP3A4 działają w sposób zależny od czasu i uzyskanie maksymalnego efektu ich działania może zająć co najmniej 2 tygodnie od rozpoczęcia ich stosowania. I odwrotnie, po odstawieniu leku indukcja cytochromu CYP3A4 może utrzymywać się co najmniej 2 tygodnie zanim nie ustąpi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności breksipirazolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 13 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane można przyjmować wraz z posiłkiem lub oddzielnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego uzyskanie klinicznej poprawy stanu pacjenta może zająć od kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Myśli i zachowania samobójcze

Występowanie zachowań samobójczych jest nieodłącznie związane z zaburzeniami psychotycznymi i zaburzeniami nastroju. W niektórych przypadkach zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego, w tym zastosowaniu leczenia breksipirazolem (patrz punkt 4.8). Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Breksipirazolu nie oceniano u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca ani klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, ponieważ tacy pacjenci zostali wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych.

Breksipirazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (w wywiadzie zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgu, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego (w tym postępującego lub złośliwego).

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Podczas badań klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków nieznacznego wydłużenia odstępu QT w przypadku stosowania breksipirazolu. Należy zachować ostrożność, gdy breksipirazol jest przepisywany pacjentom ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, z zaburzeniem równowagi elektrolitowej lub w przypadku pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze, które uważa się za wydłużające odstęg QT (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia breksipirazolem i w czasie jego trwania, a także należy przedsięwziąć środki zapobiegawcze.

Niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia

Do działań niepożądanych związanych z niedociśnieniem ortostatycznym mogą należeć zawroty głowy, uczucie pustki w głowie i tachykardia. Na ogół ryzyko to jest największe na początku leczenia lekami przeciwpsychotycznymi i podczas zwiększania dawki. Do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych (np. pacjenci w podeszłym wieku) lub do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań związanych z niedociśnieniem należą osoby z odwodnieniem, hipowolemią, przyjmujące leki przeciwnadciśnieniowe, z chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie lub zaburzenia przewodzenia), z chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie, a także osoby nieleczone wcześniej lekami przeciwpsychotycznymi. U takich pacjentów należy rozważyć niższą dawkę początkową i wolniejsze dobieranie dawki, a także monitorować parametry ortostatyczne czynności życiowych (patrz punkt 4.2).

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, który zgłaszano w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym breksipirazolu (patrz punkt 4.8). Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu вегетatywnego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeśli wystąpiły wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych objawów NMS, należy niezwłocznie przerwać leczenie breksipirazolem.

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Objawy pozapiramidowe (w tym ostra dystonia) są znanymi działaniami grupy leków przeciwpsychotycznych. Breksipirazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z objawami pozapiramidowymi w wywiadzie.

Późne dyskinezy

Zespół potencjalnie nieodwracalnych, mimowolnych ruchów dyskinetycznych może wystąpić u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Chociaż częstość występowania tego zespołu wydaje się największa u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza kobiet w podeszłym wieku, nie można opierać się na szacunkowych danych częstości występowania, aby przewidzieć, u których pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwpsychotycznego prawdopodobnie rozwinie się ten zespół. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych breksipirazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W badaniach klinicznych niektórych leków przeciwpsychotycznych stosowanych u pacjentów w

podeszłym wieku z otępieniem, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, występowała większa częstość działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (udar, przejściowe napady niedokrwienia), w tym zakończonych zgonem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Nie badano breksipirazolu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i breksipirazol nie jest zalecany do leczenia tych pacjentów w związku ze zwiększonym ryzykiem ogólnej śmiertelności.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z towarzyszącą kwasicią ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym.

Pacjenci leczeni jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym breksipirazolem, powinni być obserwowani, aby można było stwierdzić, czy występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z hiperglikemią (takie jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie). Przed rozpoczęciem lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwpsychotycznego należy ocenić stężenie glukozy w osoczu na czczo. Podczas długotrwałego leczenia pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod względem objawów pogorszenia kontroli glikemii.

Zwiększenie masy ciała i dyslipidemia

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, w tym breksipirazolu, wiąże się ze zmianami metabolicznymi, w tym ze zwiększeniem masy ciała i dyslipidemią. Wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia breksipirazolem obserwowano zwiększenie częstości występowania przypadków zwiększania masy ciała (patrz punkt 4.8). Na początku leczenia należy ocenić profil lipidowy. Na początku leczenia i w jego trakcie zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała i profilu lipidowego.

Napady (padaczkowe)

Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, breksipirazol należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub inne choroby, które potencjalnie obniżają próg napadów padaczkowych. Podczas stosowania breksipirazolu zgłaszano napady drgawkowe (patrz punkt 4.8).

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisuje się zakłócanie zdolności organizmu do obniżania temperatury ciała. Zaleca się zachowanie odpowiedniej ostrożności podczas przepisywania breksipirazolu pacjentom, którzy mogą znaleźć się w sytuacjach prowadzących do podwyższenia temperatury ciała, takich jak intensywne ćwiczenia, narażenie na ekstremalnie wysokie temperatury, jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu przeciwocholinergicznym lub odwodnienie.

Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Breksipirazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka zachłystowego zapalenia płuc.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych breksipirazolem zgłaszano zaburzenia kontroli impulsów, w tym uzależnienie od hazardu. Podczas przyjmowania breksipirazolu pacjenci mogą wykazywać nasilone skłonności, szczególnie do hazardu, i niemożność ich kontrolowania. Inne zgłoszone popędy obejmują: kompulsywne zachowania seksualne, kompulsywne zakupy, nadmierne objadanie się i inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Pacjenci z zaburzeniami kontroli impulsów w wywiadzie mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich uważnie monitorować. Pacjenci mogą nie postrzegać tych zachowań jako nieprawidłowe, dlatego ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub ich opiekunów zwłaszcza o pojawienie się nowych lub nasilonych zaburzeń kontroli impulsów lub innych kompulsywnych zachowań podczas leczenia breksipirazolem. Należy zauważyć, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z podstawową chorobą;

jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego. Kompulsywne zachowania, jeśli nie zostaną rozpoznane, mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym osobom. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy podczas stosowania breksipirazolu (patrz punkt 4.8).

Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano leukopenię, neutropenię i agranulocytozę (w tym przypadki śmiertelne). Możliwe czynniki ryzyka leukopenii/neutropenii obejmują stwierdzoną przed leczeniem małą liczbę białych krwinek i występującą w wywiadzie leukopenię/neutropenię wywołaną lekiem. U pacjentów, u których wcześniej występowała mała liczba białych krwinek lub leukopenia/neutropenia wywołana lekiem (w wywiadzie), należy w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia monitorować morfologię krwi i przerwać leczenie breksipirazolem przy pierwszych oznakach zmniejszenia liczby białych krwinek, gdy brak innych czynników przyczynowych. Pacjenci z neutropenią powinni być objęci ścisłą obserwacją w zakresie gorączki lub innych objawów zakażenia i leczyć niezwłocznie po wystąpieniu takich objawów lub oznak. U pacjentów z ciężką neutropenią (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1\ 000/\text{mm}^3$) należy przerwać stosowanie breksipirazolu i prowadzić obserwację liczby białych krwinek do czasu uzyskania poprawy.

Prolaktyna

Breksipirazol może zwiększać stężenie prolaktyny. Zwiększenia stężenia związane z leczeniem breksipirazolem są na ogół łagodne i mogą ustępować podczas kontynuowania leczenia, jednak w niektórych rzadkich przypadkach działanie może utrzymywać się podczas stosowania leku (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Produkt leczniczy RXULTI tabletki powlekane zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Breksipirazol jest głównie metabolizowany przez cytochrom CYP3A4 i cytochrom CYP2D6.

Możliwy wpływ innych leków na breksipirazol

Inhibitory CYP3A4

Podawanie breksipirazolu w dawce doustnej 2 mg raz na dobę w skojarzeniu z ketokonazolem (200 mg dwa razy na dobę przez 7 dni), silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4, zwiększało wartość AUC breksipirazolu o 97% i nie zmieniało wartości C_{max} . Na podstawie wyników badań interakcji zaleca się zmniejszenie dawki breksipirazolu o połowę w przypadku podawania go jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (itakonazol, ketokonazol, rytonawir i klarytromycyna).

Leki indukujące cytochrom CYP3A4

Podanie pojedynczej dawki doustnej breksipirazolu 4 mg w skojarzeniu z ryfampicyną (600 mg dwa razy na dobę przez 12 dni), silnym lekiem indukującym cytochrom CYP3A4, powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC breksipirazolu w przybliżeniu odpowiednio o 31% i 73%. Jeśli breksipirazol jest stosowany jednocześnie z silnymi lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna, dziurawiec), całkowita dawka dobową breksipirazolu jest zwiększona około trzykrotnie w stosunku do zalecanej dawki. Dawkowanie raz na dobę breksipirazolu w przypadku równoczesnego podawania leków indukujących cytochrom CYP3A4 powoduje duże wahania stężenia od wartości szczytowej do najniższej (patrz punkt 4.2).

Inhibitory cytochromu CYP2D6

Podanie pojedynczej doustnej dawki breksipirazolu wynoszącej 2 mg w skojarzeniu z chinidyną (324 mg/dobę przez 7 dni), silnym inhibitorem cytochromu CYP2D6, powodowało zwiększenie

wartości AUC brekspiprazolu o 94% i nie zmieniało wartości C_{max} . Na podstawie wyników badań interakcji zaleca się modyfikację dawki brekspiprazolu do połowy dawki, gdy brekspiprazol stosowany jest jednocześnie z silnymi inhibitorami cytochromu CYP2D6 (chinidyna, paroksetyna i fluoksetyna).

Na podstawie szacunkowych ocen z analizy parametrów farmakokinetyki populacji, w przypadku pacjentów z szybkim metabolizmem z udziałem cytochromu CYP2D6 otrzymujących inhibitory zarówno cytochromu CYP3A4, jak i cytochromu CYP2D6 lub w przypadku pacjentów z wolno metabolizującym cytochromem CYP2D6 otrzymujących silne inhibitory cytochromu CYP3A4 przewiduje się około 4-krotne do 5-krotnego zwiększenie stężenia brekspiprazolu i zaleca się u tych pacjentów zmniejszenie dawki do jednej czwartej (patrz punkt 4.2).

Możliwy wpływ brekspiprazolu na inne produkty lecznicze

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie jest prawdopodobne, aby brekspiprazol powodował klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne z produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Brekspiprazol nie wpływa na wchłanianie produktów leczniczych będących substratami transportera białka oporności raka piersi (ang. BCRP) i transportera glikoproteiny P (Pgp).

Należy zachować ostrożność, podając brekspiprazol w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu powodującym wydłużenie odstępu QT (np. moksyflokscyna) lub zaburzenia elektrolitowe (np. leki moczopędne, takie jak furosemid, bendroflumetiazyd).

W przypadku jednoczesnego podawania brekspiprazolu z produktami leczniczymi o znanym działaniu powodującym zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny (CPK) np. statynami, takimi jak symwastatyna, należy rozważyć możliwe działanie addycyjne ze wzrostem CPK wywołanym przez brekspiprazol.

Interakcje farmakodynamiczne

Obecnie nie ma dostępnych żadnych informacji na temat interakcji farmakodynamicznych brekspiprazolu. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania innych produktów leczniczych do jednoczesnego stosowania. Biorąc pod uwagę działania brekspiprazolu głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas przyjmowania brekspiprazolu jednocześnie z alkoholem lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na OUN z nakładającymi się działaniami niepożądanymi, takimi jak opiaty (np. kodeina lub morfina) (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania brekspiprazolu u kobiet w ciąży są ograniczone lub ich brak. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania brekspiprazolu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Noworodki, które były narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych, w tym brekspiprazolu, w czasie trzeciego trymestru ciąży, należą do grupy ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia. Objawy te mogą różnić się nasileniem i czasem trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych i zaburzenia związane z karmieniem. W związku z tym noworodki powinny być objęte ścisłą obserwacją.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brekspiprazol/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne z badań na zwierzętach wykazały przenikanie

brekspiprazolu/metabolitów do mleka samic szczura (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie brekspiprazolu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu brekspiprazolu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zmniejszenie płodności samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brekspiprazol wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z potencjalnym działaniem na układ nerwowy, takim jak uspokojenie polekowe i zawroty głowy. Są to częste działania niepożądane leku (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u osób dorosłych były akatyzja (5,6%) i zwiększenie masy ciała (3,9%), a u młodzieży nudności (6,4%), senność (4,5%) i akatyzja (3,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem brekspiprazolem przedstawiono w tabeli poniżej. Tabela opiera się na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas kontrolowanych placebo krótkoterminowych badań klinicznych II i III fazy z udziałem osób dorosłych, z zastosowaniem odpowiednich dawek terapeutycznych (od 2 mg do 4 mg) oraz podczas krótkoterminowych badań klinicznych III fazy z udziałem dzieci i młodzieży, z zastosowaniem odpowiednich dawek terapeutycznych (od 1 mg do 4 mg) i prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Wysypka	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Opuchnięta twarz	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała		

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia psychiczne			Próba samobójcza Myśli samobójcze	Zaburzenie związane z hazardem Zachowanie impulsywne Napadowe objadanie się Kompulsywne kupowanie, Kompulsywne zachowania seksualne
Zaburzenia układu nerwowego		Aktyzja Zawroty głowy Drżenie Senność ¹	Parkinsonizm	Napady (padaczkowe) Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)
Zaburzenia serca				Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
Zaburzenia naczyniowe			Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich) Niedociśnienie ortostatyczne	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel	
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Ból w górnej części jamy brzusznej	Próchnica zębów Wzdęcia	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców Ból w kończynie	Mialgia	Rabdomioliza

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				Zespół objawów odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6)
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi ²	Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Podwyższone ciśnienie krwi Zwiększone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

¹ Obejmuje także sedację i nadmierną senność

² Klasyfikacja zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi opiera się na potencjalnie istotnych kryteriach (ang. Potentially clinically relevant, PCR) >1 × górna granica normy (GGN).

Opis wybranych działań niepożądanych

Osoby dorosłe

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

Akatzja była najczęściej zgłaszanym objawem pozapiramidowym związanym z działaniem niepożądanym leku w grupie pacjentów otrzymujących breksipirazol w dawce od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę (5,6%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (4,5%), kolejnym objawem było drżenie (2,7%) w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (1,2%).

Innymi objawami pozapiramidowymi związanymi z działaniami niepożądanymi leku zgłaszanymi podczas krótkoterminowych badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną były: dyskinezy (0,4%), zaburzenia pozapiramidowe (1,8%) i parkinsonizm (0,4%). Patrz punkt 4.4.

Akatzja

Na podstawie badań z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów leczonych breksipirazolem wydaje się, że występowanie akatzji zależne jest od dawki, a częstość wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki. Częstość występowania akatzji w grupie otrzymującej breksipirazol w dawce 1 mg/dobę, 2 mg/dobę i 4 mg/dobę wynosiła odpowiednio 3,0%, 4,6% i 6,5% w porównaniu do 5,2% w grupie otrzymującej placebo.

Częstość akatzji w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną (5,4%) była podobna do częstości występowania akatzji w długoterminowych badaniach otwartych (5,7%).

Zachowania samobójcze

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną działania niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) dotyczące zachowań samobójczych zgłoszono u 8 uczestników (0,5%, 2 ciężkie działania, 1 prowadzące do odstawienia leczenia) we wszystkich grupach otrzymujących breksipirazol i 3 uczestników (0,4%, inne niż ciężkie działania) w grupie otrzymującej placebo. W długoterminowych, otwartych badaniach klinicznych, TEAE związane z zachowaniami samobójczymi zgłoszono u 23 uczestników (1,6%). Ogólnie w programie badań klinicznych breksipirazolu w leczeniu schizofrenii wystąpił jeden zgon z powodu samobójstwa, uznany przez badacza za niezwiązany z badanym lekiem. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków dokonanych samobójstw i prób samobójczych po wprowadzeniu leku do obrotu. Patrz punkt 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

W krótkoterminowych badaniach breksipirazolu prowadzonych z grupą kontrolną zgłoszono 3 przypadki działań niepożądanych związanych z leczeniem (ang. TEAE) dotyczące wydłużenia odstępu QT w grupie pacjentów otrzymujących dawkę od 2 mg do 4 mg (0,3%) wobec 3 przypadków TEAE (0,5%) zgłoszonych w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość TEAE w badaniach długoterminowych była podobna do częstości w badaniach krótkoterminowych.

Wpływ stosowania breksipirazolu w dawkach terapeutycznych (4 mg) i w dawkach większych niż terapeutyczna (12 mg) na odstęp QT oceniano u uczestników ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi w randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną (moksyflokscyna), prowadzonym w grupach równoległych. Analizy podgrup z tego badania sugerowały, że wydłużenie skorygowanego odstępu QT było większe u kobiet niż u mężczyzn (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.1).

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ od początkowej masy ciała) wynosił 9,1% w grupie otrzymującej breksipirazol w dawce od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, w porównaniu do 3,8% w grupie placebo.

W długoterminowym badaniu otwartym odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ masy ciała) podczas dowolnej wizyty wynosił 20,7%, a 0,4% uczestników przerywało udział z powodu zwiększenia masy ciała. U uczestników ze zwiększeniem masy ciała $\geq 7\%$ w stosunku do wartości początkowej masa ciała zwiększała się wraz z upływem czasu, ze średnim zwiększeniem masy ciała do 10,2 kg w 52. tygodniu. Średnia zmiana całkowitej masy ciała w przypadku grupy otrzymującej breksipirazol podczas długoterminowego otwartego badania klinicznego wynosiła 2,1 kg w 52. tygodniu. Patrz punkt 4.4.

Prolaktyna

Częstość występowania zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi wynosiła 0,9% w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg breksipirazolu w porównaniu z 0,5% w grupie placebo w krótkoterminowych badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną. W krótkoterminowych badaniach większe częstości zwiększenia stężenia prolaktyny (1,5% w porównaniu do 0,60%) obserwowano u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Ponadto częstość zwiększenia stężenia prolaktyny $>1 \times \text{GGN}$ w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg breksipirazolu wynosiła 13,7% u kobiet w porównaniu do 6,4% w grupie placebo i 11,1% u mężczyzn w porównaniu do 10,3% w grupie placebo. Patrz punkt 4.4.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Potencjalnie śmiertelny zespół objawów zwany złośliwym zespołem neuroleptycznym (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS) zgłaszano w związku z podawaniem breksipirazolu (patrz punkt 4.4).

Nudności

W przypadku nudności częstość występowania w grupie otrzymującej dawkę od 2 mg do 4 mg breksipirazolu w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z grupą kontrolną wynosiła 2,3% w porównaniu do 2,0% w grupie otrzymującej placebo. W przypadku wymiotów częstość występowania wynosiła 1,0% w grupie otrzymującej breksipirazol w porównaniu do 1,2% w grupie otrzymującej placebo.

Pod względem różnic między płciami wśród uczestników otrzymujących breksipirazol w badaniach krótkoterminowych obserwowano częstsze występowanie nudności (4,8% w porównaniu do 2,8%) i wymiotów (4,6% w porównaniu do 1,4%) u kobiet w porównaniu do mężczyzn. W przypadku uczestników otrzymujących placebo częstość występowania nudności wynosiła 2,8% w przypadku mężczyzn w porównaniu do 3,2% w przypadku kobiet, natomiast częstość występowania wymiotów wynosiła 3,0% w przypadku mężczyzn w porównaniu do 2,6% w przypadku kobiet (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 13 lat i starsza ze schizofrenią

Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży będą podobne jak u osób dorosłych.

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

W badaniach krótkoterminowych akatyzyja była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z EPS w grupie otrzymującej breksipirazol w dawce od 1 mg/dobę do 4 mg/dobę (3,6%) w porównaniu do 2,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Innymi działaniami niepożądanymi leku dotyczącymi EPS zgłaszanymi u dzieci i młodzieży podczas krótkoterminowych badań klinicznych z grupą kontrolną były sztywność mięśni (0,9%), hipokinezyja (0,9%) i drżenie (0,9%).

Akatyzja

Częstość występowania akatyzyi u dzieci i młodzieży leczonych breksipirazolem w krótkoterminowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 3,6% w porównaniu z 2,9% u uczestników otrzymujących placebo.

Częstość występowania akatyzyi w trwającym długoterminowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wynosiła 5,1%. Patrz punkt 4.4.

Zachowania samobójcze

W krótkoterminowym badaniu prowadzonym z grupą kontrolną, działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE) dotyczące zachowań samobójczych zgłoszono u 1 uczestnika (0,9%, zdarzenie inne niż ciężkie) w grupie leczonej breksipirazolem i u żadnego w grupie otrzymującej placebo. W długoterminowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby TEAE dotyczące zachowań samobójczych zgłoszono u 8 uczestników (2,7%). Patrz punkt 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach dotyczących schizofrenii u młodzieży nie zgłoszono żadnych TEAE związanych z wydłużeniem odstępu QT. Profil bezpieczeństwa obserwowany w populacji młodzieży uważa się za podobny do występującego w populacji dorosłych (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ od początkowej masy ciała) wynosił 8,2% w grupie otrzymującej breksipirazol w porównaniu do 4,9% w grupie otrzymującej placebo. Średnie zwiększenie masy ciała od wartości wyjściowej do stwierdzonej podczas ostatniej wizyty wynosiło 0,8 kg u uczestników otrzymujących breksipirazol i 0,0 kg u uczestników otrzymujących placebo. Aby uwzględnić normalny wzrost, wyznaczono wskaźniki z-score (mierzone w odchyleniach standardowych [ang. SD]), które normalizują naturalny wzrost dzieci i młodzieży poprzez porównanie z normami populacyjnymi dopasowanymi do wieku i płci. Zmiana wskaźnika z-score $< 0,5$ SD uznaje się za klinicznie nieistotną. W tym badaniu nie zaobserwowano zmiany średniej wartości z-score od wartości wyjściowej do stwierdzonej podczas ostatniej wizyty w grupach otrzymujących breksipirazol i placebo. U 4,5% uczestników otrzymujących breksipirazol i u 3,9% uczestników otrzymujących placebo odnotowano wzrost wartości skorygowanego względem wieku i płci wskaźnika masy ciała o co najmniej 0,5 SD wobec wartości wyjściowej. Działania niepożądane TEAE związane z przyrostem masy ciała zgłoszono u 1,7% wszystkich pacjentów w grupie leczonej breksipirazolem w porównaniu z 3,4% w grupie placebo. Patrz punkt 4.4.

W długoterminowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby odsetek uczestników z klinicznie istotnym zwiększeniem masy ciała (wzrost o $\geq 7\%$ od wyjściowej masy ciała) podczas dowolnej wizyty w grupie otrzymującej breksipirazol wynosił 44,6%. Średnia zmiana z-score od wizyty początkowej do ostatniej wizyty wynosiła 0,10 SD dla masy ciała, podczas gdy u 20% pacjentów nastąpił wzrost wartości z-score dla masy ciała skorygowanej dla wieku i płci o co najmniej 0,5 SD od wizyty początkowej. Działania niepożądane TEAE związane ze zwiększeniem masy ciała zaobserwowano u 11,5% uczestników, natomiast inne TEAE związane ze zwiększeniem masy ciała,

takie jak zwiększenie wskaźnika BMI i obwodu talii, zgłoszono u jednego uczestnika dla każdego z nich.

Prolaktyna

W krótkoterminowym badaniu nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dotyczących zwiększonego stężenia prolaktyny. Częstość występowania zwiększonego stężenia prolaktyny $>1 \times \text{GGN}$ w grupie otrzymującej brekspiprazol w dawce od 2 mg do 4 mg wynosiła 26,8% u kobiet w porównaniu z 6,3% w grupie otrzymującej placebo i 24,5% u mężczyzn w porównaniu z 6% w grupie otrzymującej placebo. W badaniach długoterminowych 1,7% uczestników zgłosiło działania niepożądane TEAE związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny we krwi, a 0,7% uczestników zgłosiło TEAE związane z hiperprolaktynemią. Patrz punkt 4.4.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS)

W badaniach dotyczących schizofrenii u młodzieży nie zgłoszono TEAE związanych z NMS. Profil bezpieczeństwa obserwowany w populacji młodzieży jest uważany za podobny do profilu obserwowanego w populacji osób dorosłych (patrz punkt 4.4).

Nudności

W badaniach dotyczących schizofrenii u młodzieży zgłaszano TEAE w postaci nudności. Profil bezpieczeństwa obserwowany w populacji młodzieży jest uważany za podobny do profilu obserwowanego w populacji osób dorosłych.

Senność, w tym sedacja i nadmierna senność

W krótkoterminowych badaniach częstość występowania działań niepożądanych TEAE związanych z sennością (sedacja, senność, nadmierna senność) wynosiła 7,3% w grupie otrzymującej brekspiprazol w dawce 2 – 4 mg w porównaniu z 6,7% w grupie otrzymującej placebo. W długoterminowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby częstość występowania TEAE związanych z sennością (sedacja, senność, nadmierna senność) wynosiła 11,9%. Nasilenie tych działań niepożądanych TEAE było łagodne do umiarkowanego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Bezpośrednio po przedawkowaniu może być korzystne płukanie żołądka i podanie środka wymiotnego. Należy wykonać badanie EKG w przypadku przedawkowania, a jeśli występuje wydłużenie odstępu QT, należy włączyć monitorowanie akcji serca.

Poza tym w razie przedawkowania stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, natlenieniu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Do czasu poprawy stanu zdrowia pacjenta należy prowadzić ścisły nadzór medyczny i obserwację.

Podanie doustne aktywnego węgla drzewnego i sorbitolu (50 g/240 ml) godzinę po przyjęciu doustnej dawki 2 mg brekspiprazolu zmniejszyło wartości $C_{\max}$ i AUC brekspiprazolu, odpowiednio, o około od 5% do 23% i od 31% do 39%. Nie ma jednak wystarczających informacji na temat możliwego

działania terapeutycznego węgla aktywnego w leczeniu przedawkowania breksipirazolu.

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializ na leczenie przedawkowania breksipirazolu prawdopodobieństwo użyteczności hemodializ w takich przypadkach jest małe, ze względu na znaczny stopień wiązania się breksipirazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC N05AX16

Mechanizm działania

Breksipirazol jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Uważa się, że w farmakologii breksipirazolu pośredniczy działanie modulujące w układach serotoniny i dopaminy, które łączy częściowo agonistyczne działanie w stosunku do receptorów serotoninowego 5-HT_{1A} i dopaminowego D₂ i oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT_{2A} z podobnym dużym powinowactwem do wszystkich tych receptorów (K_i: od 0,1 nM do 0,5 nM). Breksipirazol wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów noradrenergicznych $\alpha_{1B/2C}$ z powinowactwem w tym samym pod-nanomolarnym zakresie K_i (K_i: od 0,2 nM do 0,6 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Nie badano wpływu zmienności genetycznej na odpowiedzi farmakodynamiczne na breksipirazol.

Wpływ na odstęp QT

Wpływ breksipirazolu na odstęp QT oceniano u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi. W ogólnej analizie breksipirazol nie wydłużał skorygowanego odstępu QT do klinicznie istotnego zakresu po podaniu dawek terapeutycznych i większych niż terapeutyczne (4 mg/dobę, n = 62 lub 12 mg/dobę, n = 53) i nie obserwowano żadnej korelacji pomiędzy stężeniami breksipirazolu i wydłużeniem skorygowanego odstępu QT.

Analizy w podgrupach badania dokładnego skorygowanego odstępu QT_c sugerują, że wydłużenie skorygowanego QT_c było większe u kobiet niż u mężczyzn. W grupie uczestników otrzymujących breksipirazol w dawce 4 mg/dobę maksymalna skorygowana o placebo średnia zmiana od początkowej wartości skorygowanego QT_{cl} wynosiła 5,2 ms (90% CI: 1,5, 8,9) u mężczyzn (n = 48) i 15,0 ms (90% CI: 7,7, 22,3) u kobiet (n = 14) po 6 godzinach od przyjęcia dawki. W grupie uczestników otrzymujących breksipirazol w dawce 12 mg/dobę maksymalna skorygowana o placebo średnia zmiana od początkowej wartości skorygowanego QT_{cl} wynosiła 2,9 ms (90% CI: -1,2, 6,9) u mężczyzn (n = 40) po 12 godzinach od przyjęcia dawki i 10,4 ms (90% CI: 2,7, 18,2) u kobiet (n = 13) po 24 godzinach od przyjęcia dawki. Z powodu mniejszej liczby kobiet w stosunku do liczby mężczyzn włączonych do badania nie można wyciągać ostatecznych wniosków.

Skuteczności kliniczna

Osoby dorosłe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania breksipirazolu u pacjentów dorosłych ze schizofrenią badano podczas dwóch międzynarodowych i jednego regionalnego (Japonia), randomizowanych, 6-tygodniowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, ze stałą dawką (badania od 1 do 3), podczas międzynarodowego, randomizowanego 6-tygodniowego badania klinicznego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy z substancją czynną (kwetapina), ze zmiennymi dawkami (badanie 4) oraz podczas jednego międzynarodowego, 52-tygodniowego badania dawki podtrzymującej prowadzonego z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 5). Badania

objęły 2 690 pacjentów w wieku od 18 lat do 65 lat.

W badaniach 1, 2 i 3 dawkę breksipirazolu dobierano zgodnie z opisem w punkcie 4.2, podając 1 mg przez 4 dni, następnie 2 mg w dniach od 5. do 7. W dniu 8. dawkę zwiększono do 4 mg w przypadku niektórych grup badania.

Krótkoterminowe badania

Podczas trzech krótkoterminowych badań ze stałą dawką (badania 1, 2 i 3) uczestnicy byli randomizowani do grupy otrzymującej breksipirazol w dawce 2 mg raz na dobę, 4 mg raz na dobę lub placebo.

Badanie 4 oceniało skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję breksipirazolu w zmiennych dawkach, w zakresie od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę i od 400 mg do 800 mg kwetapiny o przedłużonym uwalnianiu (XR), w celu oceny czułości badania. W badaniach krótkoterminowych główny punkt końcowy oceny skuteczności określono jako średnią zmianę od pomiaru początkowego do pomiaru z 6 tygodnia łącznych wyników w skali objawów dodatnich i ujemnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), kwestionariusza obejmującego kilka pozycji i składającego się z pięciu ocenianych czynników objawów dodatnich, objawów ujemnych, bezładnych myśli, niekontrolowanej wrogości/ekscytacji i lęku/depresji.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach 1, 2 i 4 było ogólne kliniczne wrażenie nasilenia choroby (ang. *Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) schizofrenii, 7-punktowa ocena kliniczna nasilenia choroby przez lekarza. CGI-S oceniano również w badaniach 3 i 5 jako drugorzędowy punkt końcowy.

Wpływ breksipirazolu oceniano również dla wielu wcześniej określonych drugorzędowych punktów końcowych: specyficznych aspektów objawów schizofrenii (Dodatni wynik podskali PANSS, Ujemny wynik podskali PANSS, wynik Składnika Ekscytacji PANSS [PEC], Czynniki dodatnie, ujemne Mardera, bezładne myśli, niekontrolowana wrogość/ekscytacja i lęk/depresja w skali PANSS). Analizy odpowiedzi (zdefiniowana jako 30% poprawa całkowitego wyniku PANSS w porównaniu do wartości początkowej i wyniku CGI-I wynoszącego 1 [bardzo znaczna poprawa] lub 2 [znaczna poprawa]).

Wykazano skuteczność w badaniu 1 breksipirazolu zarówno w dawce 2 mg/dobę, jak i w dawce 4 mg/dobę i powtórzono to w badaniu 2 wyłącznie dla dawki breksipirazolu 4 mg/dobę oraz w badaniu 3 wyłącznie dla dawki breksipirazolu 2 mg/dobę.

W badaniu 4 prowadzonym ze zmiennymi dawkami w 6. tygodniu u uczestników w grupie otrzymującej breksipirazol obserwowano liczbowo większą poprawę w skali PANSS niż u uczestników w grupie placebo, jednak różnica w 6. tygodniu nie osiągnęła istotności statystycznej głównej analizy skuteczności ($p = 0,0560$; patrz tabela 2). W tym samym badaniu lek porównawczy z substancją czynną (kwetiapina XR) dodano jedynie w celu analizy czułości, oddzielnie od placebo.

Tabela 2: Główne wyniki oceny skuteczności w przypadku 6-tygodniowych badań w leczeniu schizofrenii

Badanie kliniczne	Grupa leczenia	n	Główny pomiar skuteczności: PANSS			
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana LS od punktu początkowego (SE)	Średnia różnica LS ^{a, b} (95% CI)	Wartość p
1	Breksipirazol (2 mg/dobę)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	<0,0001
	Breksipirazol (4 mg/dobę)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006

Badanie kliniczne	Grupa leczenia	n	Główny pomiar skuteczności: PANSS			
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana LS od punktu początkowego (SE)	Średnia różnica LS ^{a, b} (95% CI)	Wartość p
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brekspiprazol (2 mg/dobę)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brekspiprazol (4 mg/dobę)*	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	Brekspiprazol (2 mg/dobę)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Brekspiprazol (4 mg/dobę)	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	Brekspiprazol (od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę)	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 Odchylenie standardowe

SE Błąd standardowy

Średnia LS Średnia metody najmniejszych kwadratów

CI Przedział ufności

* Lek statystycznie znacząco lepszy niż placebo

a Różnica (brekspiprazol minus placebo) oznacza najmniejszą średnią zmianę metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej, w 6. tygodniu

b Średnia różnica LS, 95% przedział ufności i wartości p dla poszczególnych badań pochodzą z analizy MMRM (*ang. Mixed effect Model Repeat Measurement*, model mieszany dla powtarzanych pomiarów) w następujący sposób: stałe wpływy ośrodka, leczenia i interakcji leczenia według wizyty przy wykorzystaniu jako współzmiennych wartości początkowej i interakcji wartości początkowej według wizyty. Zastosowano niestukturalną strukturę macierzy zmiennej i współzmiennych

Podstawowa analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu modelu MMRM z imputacją MAR (*ang. Missing At Random*, brakujące w sposób losowy). Wyniki analizy wrażliwości z zastosowaniem wielokrotnych imputacji opartych na placebo (PMI) były zgodne z analizą główną.

Wyniki dla (kluczowego) drugorzędowego parametru wyniku leczenia i dodatkowych punktów końcowych potwierdzały pierwszorzędowy punkt końcowy.

W badaniu 1. statystycznie znaczącą większą poprawę w skali CGI-S, kluczowy drugorzędowy pomiar skuteczności w 6. tygodniu, wykazano również dla dawki 2 mg/dobę i 4 mg/dobę w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Ze względu na hierarchiczną procedurę badań większa poprawa zarówno w przypadku dawki 2 mg/dobę, jak i 4 mg/dobę wykazana w skali CGIS może być jedynie uznana za potwierdzającą wyniki badań 2., 3. i 4. (patrz tabela 3).

Tabela 3: Główne drugorzędowe wyniki oceny skuteczności w przypadku 6-tygodniowych badań w leczeniu schizofrenii

Badanie kliniczne	Grupa leczenia	n	Główny drugorzędowy pomiar skuteczności: CGI-S			
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana LS od punktu początkowego (SE)	Średnia różnica LS ^a (95% CI)	Wartość p
1.	Brekspiprazol (2 mg/dobę)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brekspiprazol (4 mg/dobę)*	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.	Brekspiprazol (2 mg/dobę)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brekspiprazol (4 mg/dobę)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3.	Brekspiprazol (2 mg/dobę)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brekspiprazol (4 mg/dobę)	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.	Brekspiprazol* (od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę) ^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 Odchylenie standardowe

SE Błąd standardowy

Średnia LS Średnia metody najmniejszych kwadratów

CI Przedział ufności

* Lek statystycznie znacząco lepszy niż placebo

a Różnica (brekspiprazol minus placebo) oznacza najmniejszą średnią zmianę metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej w 6. tygodniu

b Średnia dawka 3,5 mg/dobę

Badanie dotyczące utrzymania skuteczności

W badaniu 5., które było długoterminowym badaniem zaprojektowanym dla oceny utrzymywania się działania brekspiprazolu poprzez ocenę opóźnienia w czasie do zbliżającego się nawrotu schizofrenii, u pacjentów ze schizofrenią, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie brekspiprazolem w dawce od 1 mg/dobę do 4 mg/dobę, nastąpiła stabilizacja choroby w czasie od 12 tygodni do 36 tygodni. Zostali oni następnie zrandomizowani metodą podwójnie ślepej próby do grupy kontynuującej leczenie dawką stabilizującą brekspiprazolu (n = 96) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 104) przez 52 tygodnie lub do wystąpienia nawrotu.

W głównej analizie czasu do zbliżającego się nawrotu choroby u pacjentów otrzymujących brekspiprazol wykazano znacznie dłuższy czas do wystąpienia nawrotu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (p < 0,0001). W 52. tygodniu stosowania brekspiprazolu (13,5%) obserwowano zmniejszone ryzyko nawrotu choroby o 71% w porównaniu do grupy placebo (38,5%). Podczas okresu stabilizacji brekspiprazol poprawił objawy kliniczne (oceniane za pomocą skali PANSS, CGI-S i CGI-I [ANCOVA LOCF]) i funkcjonowanie (oceniane za pomocą globalnej oceny funkcjonowania (ang. *Global Assessment of Functioning*, GAF) [Analiza kowariancji – ANCOVA LOCF (ang. *Last*

Observation Carried Forward, metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji)]. Taka poprawa utrzymywała się w trakcie 52-tygodniowej fazy leczenia dawką podtrzymującą prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów leczonych breksipirazolem, podczas gdy u pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo wykazano pogorszenie wyników w skali PANSS, CGI-S, CGI-I oraz GAF [ANCOVA LOCF]). Breksipirazol umożliwiał utrzymywanie kontroli objawów i funkcjonowanie w porównaniu do placebo.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania breksipirazolu w leczeniu dzieci i młodzieży ze schizofrenią badano w jednym 6 tygodniowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 6) oraz w nadal prowadzonym długoterminowym, trwającym 24 miesiące badaniu prowadzonym metodą otwartej próby. W badaniu krótkoterminowym uczestniczyło 110 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej breksipirazol, 101 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej aripiprazol dla sprawdzenia czułości testu oraz 104 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo, a średni wiek wynosił 15 lat.

W badaniu krótkoterminowym (badanie 6) pacjenci otrzymywali breksipirazol w dawce od 2 do 4 mg/dobę, aripiprazol w dawce od 10 do 20 mg/dobę lub placebo.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności zdefiniowano jako średnią zmianę łącznego wyniku w skali objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), od wartości wyjściowej do 6. tygodnia.

Breksipirazol w dawce od 2 do 4 mg/dobę i aripiprazol pozwoliły uzyskać statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w zakresie średniej zmiany od wartości wyjściowej w łącznym wyniku w skali PANSS.

Analizy okresowe z długoterminowego badania z elastycznymi dawkami breksipirazolu od 1 do 4 mg/dobę wykazały utrzymującą się poprawę objawów od wartości wyjściowej do 24. miesiąca w łącznym wyniku w skali PANSS.

Tabela 4: Pierwszorzędowe wyniki oceny skuteczności dla trwającego 6 tygodni badania nad schizofrenią u dzieci i młodzieży

Badanie	Grupa leczenia	n	Pierwszorzędowa miara skuteczności: PANSS			
			Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana LS od punktu wyjściowego (SE)	Średnia różnica LS ^a (95% CI)	Wartość p
6	Breksipirazol (2 mg/dobę do 4 mg/dobę)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/dobę do 20 mg/dobę)*	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8, -2,21)	0,0032
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

SD Odchylenie standardowe

SE Błąd standardowy

Średnia LS Średnia metody najmniejszych kwadratów

CI Przedział ufności

* Lek statystycznie znacząco lepszy niż placebo

a Różnica (breksipirazol minus placebo) średniej zmiany w 6. tygodniu metodą najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowej,

b Próba skuteczności obejmuje leczonych uczestników, u których przeprowadzono ocenę wyjściową i co najmniej 1 ocenę skuteczności po ocenie wyjściowej dla łącznego wyniku w skali PANSS.

Ponadto, uznaje się, że analiza farmakokinetyczna / farmakodynamiczna wspiera porównywalność

danych dotyczących skuteczności klinicznej pomiędzy młodzieżą a dorosłymi ze schizofrenią.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Breksipirazol jest wchłaniany po podaniu tabletki, a maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu 4,0 godzin po podaniu pojedynczej dawki. Bezwzględna biodostępność tabletki po podaniu doustnym wynosi 95,1%. Stężenie breksipirazolu w stanie równowagi jest osiągane w ciągu od 10 dni do 12 dni od podania. Podanie tabletki breksipirazolu 4 mg ze standardowym posiłkiem wysokotłuszczowym nie miało istotnego wpływu na wartości C_{max} i AUC breksipirazolu. Po podaniu jednorazowym i wielokrotnym raz na dobę narażenie na breksipirazol (C_{max} i AUC) wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki. Jak wynika z badań *in vivo*, breksipirazol nie jest ani substratem ani inhibitorem transporterów wychwyty leku, takich jak gen kodujący glikoproteinę P 1 (Pgp) oporności wielolekowej (ang. *Multi Drug Resistance*, MDR) i BCRP.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji breksipirazolu po podaniu dożylnym jest wysoka ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), co wskazuje na dystrybucję pozanaczyniową. Breksipirazol w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (ponad 99%) z albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α_1 , a na jego wiązanie z białkami nie ma wpływu zaburzenie czynności nerek lub wątroby. Na podstawie wyników badań *in vitro* warfaryna, diazepam i digitoksyna nie mają wpływu na wiązanie breksipirazolu z białkami.

Metabolizm

Na podstawie badań metabolizmu *in vitro* z użyciem rekombinowanego ludzkiego cytochromu P450 wykazano, że w metabolizmie breksipirazolu pośredniczy głównie cytochrom CYP3A4 i CYP2D6, prowadząc do powstawania utleniających metabolitów. Na podstawie danych z badań *in vitro* breksipirazol wykazywał niewielkie hamowanie lub brak hamowania innych izoenzymów cytochromu CYP450. W badaniach *in vivo* w metabolizmie breksipirazolu pośredniczy głównie cytochrom CYP3A4 i CYP2D6, prowadząc do powstawania utleniających metabolitów tylko z jednym metabolitem, DM-3411, obecnym w osoczu z ponad 10% narażeniem w osoczu.

W stanie równowagi metabolit DM-3411 odpowiada za narażenia na breksipirazol (AUC) w osoczu od 23,1% do 47,7%. Należy zauważyć, że badania przedkliniczne *in vivo* wykazały, że przy klinicznie istotnych narażeniach na breksipirazol w osoczu narażenie w mózgu na metabolit DM-3411 było poniżej granicy wykrywalności. W związku z tym uważa się, że metabolit DM-3411 nie przyczynia się do terapeutycznego działania breksipirazolu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki breksipirazolu znakowanego [^{14}C] około 24,6% i 46% podanej radioaktywności odzyskano, odpowiednio, w moczu i kale. Mniej niż 1% niezmiennego breksipirazolu był wydany z moczem, a około 14% dawki doustnej zostało odzyskane w postaci niezmiennego w kale. Pozorny doustny klirens tabletki breksipirazolu po podaniu raz na dobę wynosi $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę breksipirazolu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji breksipirazolu i jego głównego metabolitu, DM-3411, wynosił odpowiednio 91,4 godziny i 85,7 godziny.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka breksipirazolu jest proporcjonalna do dawki i nie ulega zmianie w czasie po podaniu pojedynczej dawki (od 0,2 mg do 8 mg) i po podaniu kilku dawek (od 0,5 mg do 4 mg) w schemacie podawania raz na dobę.

Farmakokinetyka u specjalnych populacji pacjentów

Wiek

Po podaniu pojedynczej dawki brekspiprazolu (2 mg) u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat) wykazywano podobne narażenie ogólnoustrojowe na brekspiprazol ($C_{\max}$ i AUC), jak u pacjentów dorosłych (od 18 lat do 45 lat, patrz punkty 4.2 i 4.4).

Płeć

W ocenie PK populacyjnej zidentyfikowano płeć jako statystycznie znamiennej współzmienną. Narażenie (AUC) na brekspiprazol u kobiet oceniono na wyższe o 25% niż u mężczyzn (patrz punkt 4.8).

Rasa

Chociaż nie przeprowadzono żadnego swoistego badania farmakokinetycznego, to jednak ocena farmakokinetyczna w populacji nie wykazała istotnych klinicznie różnic związanych z rasą w farmakokinetyce brekspiprazolu.

Genotyp CYP2D6

Ocena farmakokinetyczna w populacji wykazała, że u pacjentów z wolno metabolizującym CYP2D6 występuje większe o 47% narażenie na brekspiprazol w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem (patrz punkt 4.2).

Palenie tytoniu

Na podstawie badań *in vitro* wykorzystujących ludzkie enzymy wątrobowe stwierdzono, że brekspiprazol nie jest substratem dla cytochromu CYP1A2. Palenie nie powinno zatem wpływać na farmakokinetykę brekspiprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

U uczestników ($n = 10$) z ciężką niewydolnością nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) wartość AUC podanego doustnie brekspiprazolu (3 mg w pojedynczej dawce) w porównaniu do dobranych zdrowych ochotników wzrosła o 68%, podczas gdy wartość $C_{\max}$ nie uległa zmianie. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{cr} < 60$ ml/minutę) maksymalna zalecana dawka jest zmniejszana do 3 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U uczestników ($n = 22$) z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby (klasa A, B i C w skali Childa-Pugha) wartość AUC po podaniu doustnym brekspiprazolu (pojedynczej dawki 2 mg), w porównaniu do dobranych zdrowych ochotników, zwiększyła się o 24% w przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby, zwiększyła się o 60% w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby i nie uległa zmianie w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C w skali Childa-Pugha) maksymalna zalecana dawka jest zmniejszona do 3 mg podawanych raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Badanie PK wielu dawek (0,5; 1; 2; 3 lub 4 mg/dobę) przeprowadzono u 24 osób: dzieci i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat. Analiza PK populacji wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa ($C_{\max}$ i AUC) na brekspiprazol u dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) była porównywalna z ekspozycją u pacjentów dorosłych w zakresie dawek od 0,5 do 4 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp były głównie związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym brekspiprazolu. Nie można ustalić marginesów bezpieczeństwa na podstawie AUC_{0-24h} przy maksymalnej zalecanej dawce ludzkiej (ang. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) wynoszącej 4 mg/dobę u samic i samców szczurów i małp.

Toksyczność sercowo-naczyniowa

Po podaniu doustnym breksipirazol powodował zmniejszenie ciśnienia krwi i wydłużał odstęp QT w badaniu bezpieczeństwa farmakologicznego u przytomnego psa, w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp płci męskiej i żeńskiej oraz w badaniu toksyczności na młodych osobnikach psów obu płci. Wpływ breksipirazolu na zmniejszenie ciśnienia krwi jest przypisywany spodziewanej blokadzie receptorów adrenergicznych α_1 w obwodowych naczyniach krwionośnych.

Genotoksyczność, rakotwórczość

Breksipirazol nie wykazywał żadnego możliwego działania genotoksycznego zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* z użyciem klinicznie istotnych narażeń. Breksipirazol podawany doustnie nie zwiększał częstości występowania nowotworów w 2-letnim badaniu rakotwórczości u samców i samic szczurów oraz u samców myszy po narażeniu stanowiącym do 4,4-krotności i 3,1-krotności MRHD. W przypadku podobnych lub nawet mniejszych klinicznie istotnych narażeń u samic myszy obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka gruczołu sutkowego i gruczolakoraka płaskokomórkowego oraz gruczolaka części dystalnej przysadki: te nowotwory endokrynologiczne z udziałem prolaktyny obserwowano również u gryzoni w badaniach innych leków przeciwpsychotycznych, a ich znaczenie kliniczne jest nieznane.

Wpływ toksyczności na reprodukcję

Po podaniu doustnym breksipirazol nie wpływał na płodność samców szczurów, ale przedłużał fazę diestrus i zmniejszał płodność u samic szczurów w przypadku podobnych lub nawet mniejszych klinicznie istotnych narażeń niż uzyskane po podaniu MRHD. Obserwowano znaczne zwiększenie utraty przed implantacją w przypadku klinicznych narażeń na MRHD na poziomie do 4,1-krotności. W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy breksipirazol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów po podaniu doustnym do poziomu narażenia (na podstawie danych dotyczących szczurów, które nie były w ciąży) osiąganego klinicznie po podaniu MRHD. U królików obserwowano zniekształcenia kręgów u 3 płodów z 2 miotów po podaniu dawek doustnych breksipirazolu matkom odpowiadających około 16,5-krotności narażenia klinicznego MRHD.

Opóźniony wzrost, rozwój fizyczny i pogorszenie zdolności do przeżycia potomstwa obserwowano po podaniu dawek breksipirazolu toksycznych dla matek w badaniu toksyczności rozwojowej przed/po porodzie u szczurów otrzymujących dawki doustnie.

Po podaniu doustnym u ciężarnych samic szczura wykazano przenikanie breksipirazolu do płodu i mleka w stężeniach, które były na ogół porównywalne do poziomów obserwowanych we krwi matki.

Ocena ryzyka dla środowiska

Breksipirazol jest bardzo trwały i wykazuje bardzo dużą zdolność do biokumulacji, jednak nie jest toksyczny dla środowiska: możliwy dodatek breksipirazolu do lądowego łańcucha pokarmowego może stanowić problem (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona

Powłoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)

RXULTI 0,25 mg, tabletki powlekane
Żelaza tlenek (E 172) (żółty, czerwony, czarny)

RXULTI 0,5 mg, tabletki powlekane
Żelaza tlenek (E 172) (żółty, czerwony)

RXULTI 1 mg, tabletki powlekane
Żelaza tlenek (E 172) (żółty)

RXULTI 2 mg, tabletki powlekane
Żelaza tlenek (E 172) (żółty, czarny)

RXULTI 3 mg, tabletki powlekane
Żelaza tlenek (E 172) (czerwony, czarny)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

RXULTI 0,25 mg i 0,5 mg tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych w blistrach Aluminium/PVC.

RXULTI 1 mg tabletki powlekane

10, 28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach Aluminium/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg i 4 mg tabletki powlekane

28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach Aluminium/PVC.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RXULTI 0,25 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/001 (28 tabletki powlekane)

RXULTI 0,5 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/002 (28 tabletki powlekane)

RXULTI 1 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/003 (10 tabletki powlekane)

EU/1/18/1294/004 (28 tabletki powlekane)

EU/1/18/1294/008 (56 tabletki powlekane)

RXULTI 2 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/005 (28 tabletki powlekane)

EU/1/18/1294/009 (56 tabletki powlekane)

RXULTI 3 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/006 (28 tabletki powlekane)

EU/1/18/1294/010 (56 tabletki powlekane)

RXULTI 4 mg tabletki powlekane

EU/1/18/1294/007 (28 tabletki powlekane)

EU/1/18/1294/011 (56 tabletki powlekane)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2023 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

