

Skrócona informacja o produkcie leczniczym

Nazwa produktu leczniczego: RXULTI 1 mg tabletki powlekane, RXULTI 2 mg tabletki powlekane, RXULTI 3 mg tabletki powlekane, RXULTI 4 mg tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** 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). **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana. 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. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy RXULTI jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat i starszej. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie** *Osoby dorosłe:* Zalecana dawka początkowa breksipirazolu to 1 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka breksipirazolu 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 breksipirazolu to 0,5 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. Dawkę breksipirazolu 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 breksipirazolu 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 breksipirazol:** Podczas zmiany z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na breksipirazol 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 krzyżowej 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. 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. **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. **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 przyjmują jednocześnie silne lub umiarkowane inhibitory cytochromu. **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. W razie pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego RXULTI, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednocześnie stosowanie produktu leczniczego RXULTI i inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.

Dostosowanie dawki produktu leczniczego RXULTI u pacjentów o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 oraz w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami cytochromu CYP. **Osoby z wolno metabolizującym cytochromem CYP2D6:** Osoby o znanym wolnym metabolizmie przy udziale cytochromu CYP2D6 - podać 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; 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 dobową 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.

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.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Podczas leczenia

przeciwpowrotowego 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 przeciwpowrotowego, w tym zastosowaniu leczenia breksipirazolem. Leczenie przeciwpowrotowe 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 przeciwpowrotowymi 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 odstęp QT. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

po stosowaniu leków przeciwpowrotowych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpowrotowymi 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. Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS): NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, który zgłaszano w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym breksipirazolu. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu wegetatywnego (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 kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem 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. 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.

Regulacja temperatury ciała: Lekom przeciwpyschotycznym 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 przeciwoholinergicznym lub odwodnienie. Dysfagia: Z przyjmowaniem leków przeciwpyschotycznych 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. Leukopenia, neutropenia i agranulocytoza: Podczas leczenia lekami przeciwpyschotycznymi 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 leczeni 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. 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. **Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u osób dorosłych były akatyzyja (5,6%) i zwiększenie masy ciała (3,9%), a u młodzieży nudności (6,4%), senność (4,5%) i akatyzyja (3,6%).

Działania niepożądane zgłaszane 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. Bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$): zwiększone stężenie prolaktyny we krwi². Częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $<1/10$): wysypka, zwiększenie masy ciała, akatyzyja, zawroty głowy, drżenie, senność¹, sedacja, biegunka, nudności, ból w górnej części jamy brzusznej, bóle pleców, ból w kończynie, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi. Niezbędne częste działania niepożądane ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$): obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, opuchnięta twarz, próba samobójcza, myśli samobójcze, parkinsonizm, choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich), niedociśnienie ortostatyczne, kaszel, próchnica zębów, wzdęcia, mialgia, podwyższone ciśnienie krwi,

zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zaburzenie związane z hazardem, zachowanie impulsywne, napadowe objadanie się, kompulsywne kupowanie, kompulsywne zachowania seksualne, napady (padaczkowe), złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, rabdomioliza, zespół objawów odstawienia u noworodków. **Opis wybranych działań niepożądanych Osoby dorosłe** **Objawy pozapiramidowe (ang. EPS):** Akatyzja 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%). **Akatyzja:** Na podstawie badań z zastosowaniem stałej dawki u pacjentów leczonych breksipirazolem wydaje się, że występowanie akatyzji zależne jest od dawki, a częstość wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki. Częstość występowania akatyzji 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 akatyzji w krótkoterminowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną (5,4%) była podobna do częstości występowania akatyzji 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. **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. **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. **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. **Złośliwy zespół neuroleptyczny:** Potencjalnie śmiertelny zespół objawów zwany złośliwym zespołem neuroleptycznym (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS) zgłaszano w związku z podawaniem breksipirazolu. **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. **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 akatyzią 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%), hipokineza (0,9%) i drżenie (0,9%). **Akatyzja** Częstość występowania akatyzi 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 akatyzi w trwającym długoterminowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby wynosiła 5,1%. **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%). **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. **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. 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 breksipirazol 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. 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. 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 breksipirazol 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> **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. Herikerbergweg 292 1101 CT, Amsterdam, Holandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/18/1294/004-007. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 26 lipca 2018 r. Produkt leczniczy wydawany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Lundbeck Poland Sp. z o.o. ul. Marszałkowska 142, 00- 061 Warszawa, tel.: (22) 626 93 00. Opracowano na podstawie ChPL z 03.2025. Odpłatność we wskazaniu: "Schizofrenia u pacjentów dorosłych po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji". Rxulti, tabletki powlekane, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, cena detaliczna 312,90 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0,00 zł (na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

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) $>1 \times$ górna granica normy (GGN).