

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
RXULTI 0,5 mg Filmtabletten
RXULTI 1 mg Filmtabletten
RXULTI 2 mg Filmtabletten
RXULTI 3 mg Filmtabletten
RXULTI 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 48,2 mg Lactose (als Monohydrat).

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 47,9 mg Lactose (als Monohydrat).

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 47,4 mg Lactose (als Monohydrat).

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 46,4 mg Lactose (als Monohydrat).

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 3 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 45,4 mg Lactose (als Monohydrat).

RXULTI 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Brexpiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 44,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten

Hellbraun, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „0.25“ auf einer Seite.

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Hellorange, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „0.5“ auf einer Seite.

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Hellgelb, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „1“ auf einer Seite.

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Hellgrün, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „2“ auf einer Seite.

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Hellviolett, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „3“ auf einer Seite.

RXULTI 4 mg Filmtabletten

Weiß, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „4“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

RXULTI wird angewendet zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für Brexpiprazol beträgt 1 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 4.

Der empfohlene Zieldosisbereich beträgt 2 mg bis 4 mg einmal täglich.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit kann die Brexpiprazoldosis an Tag 5 bis Tag 7 auf 2 mg einmal täglich titriert werden und anschließend an Tag 8 auf 4 mg.

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 4 mg.

Umstellung von anderen Antipsychotika auf Brexpiprazol

Bei der Umstellung von anderen Antipsychotika auf Brexpiprazol ist eine sukzessive Kreuztitration in Betracht zu ziehen, wobei die vorherige Behandlung sukzessive abgesetzt und gleichzeitig die Behandlung mit Brexpiprazol eingeleitet wird.

Umstellung von Brexpiprazol auf andere Antipsychotika

Bei der Umstellung von Brexpiprazol auf andere Antipsychotika ist keine sukzessive Kreuztitration erforderlich. Die Behandlung mit dem neuen Antipsychotikum ist in der geringsten Dosis zu initiieren, während Brexpiprazol gleichzeitig abgesetzt wird. Es ist zu beachten, dass die Plasmakonzentration von Brexpiprazol sukzessive abnimmt und nach 1 bis 2 Wochen vollständig eliminiert sein wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brexpiprazol bei der Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Zur niedrigsten wirksamen/sicheren Dosis bei dieser Patientengruppe ist keine Empfehlung möglich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist die empfohlene Höchstdosis auf 3 mg einmal täglich zu verringern (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score ≥ 7) ist die empfohlene Höchstdosis auf 3 mg einmal täglich zu verringern (siehe Abschnitt 5.2).

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Dosierungsanpassungen auf die Hälfte der empfohlenen Dosen sind erforderlich bei Patienten, die nachweislich langsame CYP2D6-Metabolisierer sind. Bei Personen, die nachweislich langsame CYP2D6-Metabolisierer sind und außerdem starke oder moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, sind weitere Dosierungsanpassungen auf ein Viertel der empfohlenen Dosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Dosisanpassungen aufgrund von Wechselwirkungen

Dosisanpassungen sind erforderlich bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren oder starke CYP2D6-Inhibitoren einnehmen. Wird der CYP3A4-Inhibitor/-Induktor oder CYP2D6-Inhibitor abgesetzt, muss die Dosis möglicherweise wieder auf die ursprüngliche Dosismenge angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5). Treten trotz der Dosisanpassungen von RXULTI Nebenwirkungen auf, ist die Notwendigkeit der gleichzeitigen Anwendung von RXULTI und CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren zu überdenken.

Tabelle 1: Dosisanpassungen von RXULTI bei Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, und bei gleichzeitiger Anwendung von CYP-Inhibitoren

Faktoren	Angepasste Dosis
Langsame CYP2D6-Metabolisierer	
Nachweislich langsame CYP2D6-Metabolisierer	Hälfte der empfohlenen Dosis geben
Nachweislich langsame CYP2D6-Metabolisierer, die starke/moderate CYP3A4-Inhibitoren	Ein Viertel der empfohlenen Dosis geben

einnehmen	
Patienten, die CYP2D6-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Inhibitoren einnehmen	
Starke CYP2D6-Inhibitoren	Hälfte der empfohlenen Dosis geben
Starke CYP3A4-Inhibitoren	Hälfte der empfohlenen Dosis geben
Starke/moderate CYP2D6-Inhibitoren und starke/moderate CYP3A4-Inhibitoren	Ein Viertel der empfohlenen Dosis geben

Patienten, die CYP3A4-Induktoren einnehmen

Wenn Brexpiprazol gemeinsam mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin) bei einem Patienten, der stabil mit Brexpiprazol eingestellt ist, angewendet wird, ist 1-2 Wochen lang eine Erhöhung der Brexpiprazol-Tagesdosis um das Zweifache erforderlich, mit einer weiteren Anpassung auf das 3-Fache der empfohlenen Tagesdosis entsprechend des klinischen Ansprechens. Die Tagesdosis von Brexpiprazol sollte vorzugsweise auf zwei Teildosen aufgeteilt werden, da eine Tagesdosis als Einzelgabe zu hohen Schwankungen zwischen der Maximal- und Talkonzentration führt (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkung von CYP3A4-Induktoren nimmt mit der Zeit zu, weshalb es nach Behandlungsbeginn mindestens 2 Wochen dauern kann, um die maximale Wirkung zu erreichen. Umgekehrt kann es nach dem Absetzen mindestens 2 Wochen dauern, bevor die Induktion von CYP3A4 nachlässt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brexpiprazol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten in dieser Zeit durchgängig engmaschig überwacht werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen frühzeitig nach dem Beginn oder Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, einschließlich der Behandlung mit Brexpiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit hohem Risiko sollte die antipsychotische Behandlung von einer engmaschigen Überwachung begleitet werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt/ischämischer Herzerkrankung oder klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen wurde Brexpiprazol nicht untersucht, da diese Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen waren.

Brepiprazol sollte bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt oder ischämischer Herzerkrankung, kardialen Versagen oder Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die Patienten für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie und Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln)

oder Hypertonie (einschließlich akzelerierter oder maligner Form) mit Vorsicht angewendet werden.

QT-Verlängerung

Bei mit Antipsychotika behandelten Patienten kann sich eine QT-Verlängerung entwickeln. In klinischen Studien wurden lediglich einige wenige nicht schwerwiegende QT-Verlängerungen unter Brexpiprazol berichtet. Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, QT-Verlängerung in der Familienanamnese, Elektrolytungleichgewicht oder bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen könnten, sollte bei der Verschreibung von Brexpiprazol erhöhte Vorsicht gelten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Venöse Thromboembolie

In Zusammenhang mit antipsychotischen Arzneimitteln wurden Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Brexpiprazol identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Orthostasesyndrom und Synkope

Mit einem Orthostasesyndrom einhergehende Nebenwirkungen können unter anderem Schwindelgefühl, Schwindel und Tachykardie sein. Am häufigsten kommen diese Risiken üblicherweise zu Behandlungsbeginn mit Antipsychotika und während der Erhöhung der Dosis vor. Zu den Patienten mit einem erhöhten Risiko für diese Nebenwirkungen (z. B. ältere Patienten) oder mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Komplikationen aufgrund von Hypotonie zählen solche mit Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit Antihypertensiva, kardiovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. kardiales Versagen, Myokardinfarkt, Ischämie oder Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte sowie Patienten, die noch nicht mit Antipsychotika behandelt wurden. Bei diesen Patienten ist eine niedrigere Anfangsdosis und langsamere Titration zu erwägen sowie die Überwachung orthostatischer Vitalparameter (siehe Abschnitt 4.2).

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um einen potenziell tödlichen Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Diaphoresis und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Entwickelt ein Patient Anzeichen und Symptome, die auf ein MNS hindeuten, oder hohes Fieber mit ungeklärter Ursache ohne die weiteren klinischen Manifestationen eines MNS, muss Brexpiprazol sofort abgesetzt werden.

Extrapyramidale Symptome (EPS)

Extrapyramidale Symptome (einschließlich akute Dystonie) sind unter Antipsychotika auftretende bekannte Klasseneffekte. Brexpiprazol ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen bekannt ist, dass bereits früher EPS auftraten.

Tardive Dyskinesie

Bei mit Antipsychotika behandelten Patienten kann ein Syndrom mit potenziell irreversiblen, unwillkürlichen, dyskinetischen Bewegungen auftreten. Auch wenn die Prävalenz des Syndroms bei älteren Patienten am höchsten zu sein scheint, insbesondere bei älteren Frauen, ist es nicht möglich, sich zu Beginn der Behandlung mit Antipsychotika auf Prävalenzschätzungen zu verlassen, wenn abgeschätzt werden soll, bei welchen Patienten das Syndrom möglicherweise auftritt. Wenn bei einem

mit Brexpiprazol behandelten Patienten Anzeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu verringern oder die Behandlung abzubrechen. Nach Abbruch der Behandlung können sich diese Symptome kurzzeitig verschlechtern oder sogar erst auftreten.

Zerebrovaskuläre Nebenwirkungen

In placebokontrollierten Studien wurde im Vergleich mit Probanden, die Placebo erhielten, bei mit einigen Antipsychotika behandelten älteren Patienten mit Demenz eine höhere Inzidenz von zerebrovaskulären Nebenwirkungen (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken), einschließlich Todesfälle, beobachtet.

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

Brexpiprazol wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht und wird zur Behandlung von älteren Patienten mit Demenz aufgrund des erhöhten Gesamtmortalitätsrisikos nicht empfohlen.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Hyperglykämie, in einigen Fällen extrem und assoziiert mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod, wurde bei Patienten berichtet, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Risikofaktoren, die Patienten für schwere Komplikationen prädisponieren können, beinhalten Adipositas und Diabetes in der Familienanamnese. Patienten, die mit Antipsychotika, einschließlich Brexpiprazol, behandelt werden, sind auf Anzeichen und Symptome von Hyperglykämie (wie Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) zu beobachten. Die Plasmaglukose im Nüchternzustand ist vor oder kurz nach Beginn der Behandlung mit Antipsychotika zu untersuchen. Während einer Langzeitbehandlung sind die Plasmaglukosespiegel regelmäßig auf eine Verschlechterung der Glukosekontrolle zu überwachen.

Gewichtszunahme und Dyslipidämie

Antipsychotika, einschließlich Brexpiprazol, sind mit metabolischen Veränderungen einschließlich Gewichtszunahme und Dyslipidämie assoziiert. Mit zunehmender Behandlungsdauer wurde beobachtet, dass es unter Brexpiprazol häufiger zu einer Gewichtszunahme kam (siehe Abschnitt 4.8). Zu Behandlungsbeginn sollte das Lipidprofil untersucht werden. Während der Behandlung wird die klinische Überwachung des Gewichts und Lipidprofils empfohlen.

Krampfanfälle

Brexpiprazol sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder mit Zuständen, die die Krampfschwelle herabsetzen können, mit Vorsicht angewendet werden.

Regulierung der Körpertemperatur

Die Fähigkeit des Körpers, die Körperkerntemperatur zu senken, scheint durch Antipsychotika behindert zu werden. Eine angemessene Betreuung wird empfohlen, wenn Brexpiprazol Patienten verschrieben wird, die sich Umständen ausgesetzt sehen werden, die zur Erhöhung der Körperkerntemperatur führen können, z. B. anstrengendes Training, großer Hitze ausgesetzt sein, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder bei Dehydratation.

Dysphagie

Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind mit antipsychotischer Behandlung assoziiert worden. Brexpiprazol sollte bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie mit Vorsicht angewendet werden.

Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten mit Störungen der Impulskontrolle in der Vorgeschichte kann das Risiko dafür erhöht sein, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Es ist zu beachten, dass Symptome einer Störung der Impulskontrolle auf die Grunderkrankung zurückgeführt werden könnten.

Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose

Während der Behandlung mit Antipsychotika wurden Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet. Mögliche Risikofaktoren für Leukopenie/Neutropenie sind u.a. eine bereits bestehende niedrige Anzahl weißer Blutzellen (WBC) und arzneimittelinduzierte Leukopenie/Neutropenie in der Vorgeschichte. Während der ersten Therapiemonate sollte bei Patienten mit einer bereits bestehenden niedrigen WBC oder arzneimittelinduzierten Leukopenie/Neutropenie in der Vorgeschichte das große Blutbild regelmäßig untersucht werden, und Brexpiprazol ist beim ersten Anzeichen einer Abnahme der WBC abzusetzen, sofern andere Ursachen auszuschließen sind. Patienten mit Neutropenie sind sorgfältig auf Fieber oder andere Symptome oder Anzeichen einer Infektion zu überwachen und beim Auftreten solcher Symptome oder Anzeichen unverzüglich zu behandeln. Brexpiprazol ist bei Patienten mit schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 1.000/\text{mm}^3$) abzusetzen und deren WBC bis zur Wiederherstellung zu beobachten.

Prolaktin

Brepiprazol kann den Prolaktinspiegel erhöhen. Auch wenn die mit der Brexpiprazolbehandlung einhergehenden Anstiege normalerweise nur gering sind und während der Anwendung wieder abfallen können, kann die Wirkung in Einzelfällen während der Anwendung bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

RXULTI Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brepiprazol wird überwiegend durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Brexpiprazol

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg zweimal täglich über 7 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, mit einer oralen Einzeldosis von 2 mg Brexpiprazol erhöhte die AUC von Brexpiprazol um 97 %, führte aber zu keiner Veränderung der C_{max} . Bezogen auf die Ergebnisse von Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wird bei einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin) eine Dosisanpassung von Brexpiprazol auf die Hälfte empfohlen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (600 mg zweimal täglich über 12 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, mit einer oralen Einzeldosis von 4 mg Brexpiprazol führte zu einer Abnahme der C_{max} bzw. AUC von Brexpiprazol von ungefähr 31 % bzw. 73 %. Wird Brexpiprazol gemeinsam mit starken CYP3A4-Induktoren angewendet (z. B. Rifampicin), muss die benötigte Gesamttagesdosis von Brexpiprazol auf etwa das Dreifache der empfohlenen Tagesdosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Anwendung von CYP3A4-Induktoren führt die Tagesdosis als Einzelgabe zu hohen

Schwankungen zwischen der Maximal- und Talkonzentration, weshalb die Dosis vorzugsweise in zwei separaten Teildosen gegeben werden sollte.

CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung einer oralen Einzeldosis von 2 mg Brexpiprazol mit Chinidin (324 mg/Tag über 7 Tage), einem starken CYP2D6-Inhibitor, erhöhte die AUC von Brexpiprazol um 94 %, führte aber zu keiner Veränderung der C_{max} . Bezogen auf die Ergebnisse von Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wird bei einer gemeinsamen Anwendung mit starken CYP2D6-Inhibitoren (Chinidin, Paroxetin und Fluoxetin) eine Dosisanpassung von Brexpiprazol auf die Hälfte empfohlen.

Bezogen auf Schätzungen pharmakokinetischer Populationsanalysen wird erwartet, dass es bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern, die sowohl CYP3A4- als auch CYP2D6-Inhibitoren erhalten, oder langsamen CYP2D6-Metabolisierern, die starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten, zu einem Anstieg der Brexpiprazolkonzentrationen um das etwa 4-5-Fache kommt, weshalb bei diesen Patienten eine Dosisanpassung auf ein Viertel der Dosis empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Möglicher Einfluss von Brexpiprazol auf andere Arzneimittel

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass Brexpiprazol klinisch bedeutsame pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, verursacht. Brexpiprazol hat keinen Einfluss auf die Resorption von Arzneimitteln, die Substrate der Transporterproteine BCRP (Brustkrebs-Resistenz-Protein) und P-gp (P-Glykoprotein) sind.

Eine gemeinsame Anwendung von Brexpiprazol zusammen mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung oder ein Elektrolytungleichgewicht verursachen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Wird Brexpiprazol zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Aktivität der CPK (Kreatinphosphokinase) erhöhen, angewendet, ist die mögliche additive Wirkung durch Erhöhung der CPK-Aktivität, die durch Brexpiprazol hervorgerufen wird, zu berücksichtigen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Derzeit sind keine Informationen zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen von Brexpiprazol verfügbar. Bei der Verschreibung mit anderen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten. Aufgrund der primären Wirkungen von Brexpiprazol auf das zentrale Nervensystem (ZNS) sollte Brexpiprazol in Kombination mit Alkohol oder anderen auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln, die überlappende Nebenwirkungen wie Sedierung aufweisen (siehe Abschnitt 4.8), mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brexpiprazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Brexpiprazol während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika, einschließlich Brexpiprazol, exponiert waren, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen, die in Bezug auf ihren Schweregrad und ihre Dauer nach der Geburt variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten Muskeltonus, erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot und Probleme bei der Nahrungsaufnahme. Neugeborene sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brexpiprazol/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Brexpiprazol / Metabolite bei Ratten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brexpiprazol verzichtet werden soll/die Behandlung mit Brexpiprazol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Brexpiprazol auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Verringerung der weiblichen Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brexpiprazol hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da mögliche Wirkungen auf das Nervensystem wie Sedierung und Schwindelgefühl, die häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Akathisie (5,6 %) und Gewichtszunahme (3,9 %).

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Inzidenzen der mit der Brexpiprazoltherapie assoziierten UAW sind nachfolgend tabellarisch zusammengefasst. Die Tabelle bezieht sich auf Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten, klinischen Phase-2 und -3-Kurzzeitstudien mit relevanten therapeutischen Dosen (2-4 mg) berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Ausschlag	Angioödem Urtikaria Anschwellen des Gesichts	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewicht erhöht		
Psychiatrische Erkrankungen			Suizidversuch Suizidgedanken	
Erkrankungen des Nervensystems		Akathisie Schwindelgefühl	Parkinsonismus	Krampfanfälle Malignes

SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
		Tremor Sedierung		neuroleptisches Syndrom (MNS)
Herzerkrankungen				Elektrokardiogra mm QT verlängert
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefe Venenthrombose) Orthostasesyndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltra kts		Diarrhoe Übelkeit Schmerzen Oberbauch	Karies Flatulenz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun gen		Rückenschmerzen Schmerz in einer Extremität	Myalgie	Rhabdomyolyse
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen				Arzneimittelentzu gssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Untersuchungen	Prolaktin im Blut erhöht ¹	Kreatinphosphoki nase im Blut erhöht	Blutdruck erhöht Triglyzeride im Blut erhöht Leberenzyme erhöht	

¹ Die Kategorisierung vom im Blut erhöhten Prolaktin basiert auf PCR-Kriterien (*potentially clinically relevant*) von > 1 × ONG.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In der Gruppe, die 2 bis 4 mg Brexpiprazol/Tag erhielt, war Akathisie die am häufigsten berichtete UAW (5,6 %) unter den EPS im Vergleich zu Placebo (4,5 %), gefolgt von Tremor (2,7 %) im Vergleich zu Placebo (1,2 %).

Die Inzidenzen anderer UAW, die zu den EPS gezählt werden und in kontrollierten Kurzzeitstudien berichtet wurden, sind Dyskinesie (0,4 %), extrapyramidale Erkrankung (1,8 %) und Parkinsonismus (0,4 %).

Akathisie

In Studien mit fixer Dosisgabe scheint Akathisie bei mit Brexpiprazol behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Dosis aufzutreten, wobei die Häufigkeit bei höheren Dosen zunimmt. Die

Inzidenz von Akathisie lag in den Gruppen, die mit 1, 2 bzw. 4 mg Brexpiprazol/Tag behandelt wurden, bei 3,0 %, 4,6 % bzw. 6,5 %, während sie bei den Probanden der Placebogruppe 5,2 % betrug.

Die Inzidenz von Akathisie in den kontrollierten Kurzzeitstudien (5,4 %) war vergleichbar mit der Inzidenz in den unverblindeten Langzeitstudien (5,7 %).

Suizidalität

In kontrollierten Kurzzeitstudien wurden behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), die mit Suizidalität in Zusammenhang standen, bei 8 Probanden (0,5 %, 2 schwerwiegende Ereignisse, 1 führte zum Studienabbruch) aus der Gruppe berichtet, die nur mit Brexpiprazol behandelt wurde, während es in der Placebogruppe 3 Probanden (0,4 %, keines schwerwiegend) waren. In unverblindeten Langzeitstudien wurden TEAE, die mit Suizidalität in Zusammenhang standen, bei 23 Probanden (1,6 %) berichtet. Im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm von Brexpiprazol zur Behandlung von Schizophrenie kam es zu einem Todesfall infolge Suizid, der vom Prüfarzt nicht mit dem Arzneimittel in Verbindung gebracht wurde. Aus der Zeit nach Markteinführung liegen Spontanmeldungen, in denen über vollendeten Suizid sowie Suizidversuch berichtet wurde, vor.

QT-Verlängerung

In den kontrollierten Kurzzeitstudien mit Brexpiprazol wurden in der mit 2-4 mg behandelten Gruppe 3 TEAE, die mit einer QT-Verlängerung in Zusammenhang gebracht wurden berichtet (0,3 %), während es bei Probanden unter Placebo 3 TEAE (0,5 %) waren. Die Inzidenz von TEAE in Langzeitstudien war mit der in Kurzzeitstudien vergleichbar.

Die Wirkungen von Brexpiprazol auf das QT-Intervall bei Probanden mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung wurden in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und mit einer Positivkontrolle (Moxifloxacin) versehenen Parallelgruppenstudie mit therapeutischen (4 mg) und supratherapeutischen (12 mg) Dosen untersucht. Die Subgruppenanalysen dieser Studie deuteten darauf hin, dass die QTc-Verlängerung bei Probandinnen ausgeprägter war als bei den Männern (siehe Abschnitt 5.1).

Gewichtszunahme

Der Anteil der Probanden mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme (Zunahme des Körpergewichts um ≥ 7 % im Vergleich zum Ausgangswert) betrug in den kontrollierten Kurzzeitstudien 9,1 % in der Gruppe, die mit 2 bis 4 mg Brexpiprazol/Tag behandelt wurde, während er in der Placebogruppe bei 3,8 % lag.

Der Anteil der Probanden mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme (Zunahme des Körpergewichts um ≥ 7 %) betrug in der unverblindeten Langzeitstudie bei jedem Besuch 20,7 %, wobei 0,4 % der Probanden die Studie aufgrund der Gewichtszunahme abbrachen. Bei Probanden mit einer Gewichtszunahme um ≥ 7 % im Vergleich zum Ausgangswert erhöhte sich das Gewicht mit der Zeit, wobei die mittlere Gewichtszunahme in Woche 52 bei bis zu 10,2 kg lag. In der unverblindeten Langzeitstudie betrug die mittlere Änderung des Körpergewichts insgesamt in der Gruppe, die Brexpiprazol erhalten hatte, 2,1 kg in Woche 52.

Prolaktin

In kontrollierten Kurzzeitstudien betrug die Inzidenz von erhöhten Prolaktinwerten im Blut 0,9 % in der Gruppe, die mit 2-4 mg Brexpiprazol behandelt wurde, während sie unter Placebo bei 0,5 % lag. In Kurzzeitstudien wurde bei Frauen eine häufigere Erhöhung der Prolaktinwerte (1,5 % *versus* 0,60 %) beobachtet als bei Männern. Darüber hinaus betrug die Häufigkeit der Erhöhung der Prolaktinwerte $> 1 \times \text{ONG}$ in der Gruppe, die mit 2-4 mg Brexpiprazol behandelt wurde, 13,7 % bei Frauen (6,4 % unter Placebo), während sie bei Männern bei 11,1 % (10,3 % in der Placebogruppe) lag.

Malignes neuroleptisches Syndrom

In Zusammenhang mit Brexpiprazol wurde über einen potenziell tödlichen Symptomkomplex, der als malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) bezeichnet wird, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Übelkeit

Die Inzidenz von Übelkeit in kontrollierten Kurzzeitstudien betrug in der Gruppe, die mit 2-4 mg Brexpiprazol behandelt wurde, insgesamt 2,3 %, während sie unter Placebo bei 2,0 % lag. Die

Inzidenz von Erbrechen betrug in der mit Brexpiprazol behandelten Gruppe 1,0 %, während sie in der Placebogruppe bei 1,2 % lag.

In Kurzzeitstudien wurden Unterschiede zwischen den Geschlechtern offensichtlich. Bei den mit Brexpiprazol behandelten Probanden wurden bei Frauen Übelkeit (4,8 %) und Erbrechen (4,6 %) häufiger beobachtet als bei Männern (2,8 % bzw. 1,4 %), während bei den Probanden, die Placebo erhalten hatten, die Häufigkeit von Übelkeit bei Männern bei 2,8 % und von Erbrechen bei 3,0 % lag, während sie bei Frauen 3,2 % bzw. 2,6 % betrug (siehe Abschnitt 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Unmittelbar nach einer Überdosierung können eine Magenspülung und die Gabe eines Emetikums nützlich sein. Bei einer Überdosierung sollte ein Elektrokardiogramm vorgenommen werden. Wird dabei eine Verlängerung des QT-Intervalls offensichtlich, ist eine kardiale Überwachung vorzunehmen.

Ansonsten sollte sich die Behandlung einer Überdosierung auf unterstützende Maßnahmen, Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung sowie auf eine symptomatische Behandlung konzentrieren. Eine engmaschige medizinische Überwachung ist solange angezeigt, bis sich der Patient erholt hat.

Eine Stunde nach der oralen Einnahme von 2 mg Brexpiprazol senkten oral verabreichte Aktivkohle und Sorbitol (50 g/240 ml) die C_{max} von Brexpiprazol um ungefähr 5 % auf 23 % und die AUC von Brexpiprazol um etwa 31 % auf 39 %. Zum therapeutischen Potenzial von Aktivkohle bei der Behandlung einer Überdosierung mit Brexpiprazol stehen jedoch nur unzureichende Informationen zur Verfügung.

Zwar liegen keine Informationen über die Wirksamkeit einer Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung mit Brexpiprazol vor, doch ist es unwahrscheinlich, dass Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist, da Brexpiprazol eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code N05AX16

Wirkmechanismus

Brexpiprazol ist ein atypisches Antipsychotikum. Man geht davon aus, dass die Pharmakologie von Brexpiprazol auf der modulatorischen Aktivität auf die Serotonin- und Dopaminsysteme beruht und über eine Kombination einer partiell agonistischen Aktivität am 5-HT_{1A}-Serotoninrezeptor und D₂-Dopaminrezeptor und einer antagonistischen Aktivität am 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor vermittelt wird, mit ähnlich hohen Affinitäten an all diesen Rezeptoren (K_i: 0,1-0,5 nM). Brexpiprazol weist auch eine antagonistische Aktivität an noradrenergen $\alpha_{1B/2C}$ -Rezeptoren auf, wobei die Affinität im gleichen subnanomolaren K_i-Bereich liegt (K_i: 0,2-0,6 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Auswirkungen der genetischen Variation auf das pharmakodynamische Ansprechen gegenüber Brexpiprazol wurden nicht untersucht.

Auswirkung auf QT

Die Auswirkungen von Brexpiprazol auf das QT-Intervall wurden bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung untersucht. Die Gesamtanalyse ergab, dass Brexpiprazol das QT_c-Intervall nach therapeutischen und suprathérapeutischen Dosen (4 mg/Tag, n = 62 bzw. 12 mg/Tag, n = 53) in keinem klinisch relevanten Ausmaß verlängerte. Eine Korrelation zwischen Brexpiprazolkonzentrationen und QT_c-Verlängerung war nicht zu beobachten.

Die Subgruppenanalysen der umfassenden QT_c-Studie deuteten darauf hin, dass die QT_c-Verlängerung bei Probandinnen ausgeprägter war als bei den Männern. In der Gruppe, die 4 mg Brexpiprazol/Tag erhielt, betrug die maximale placebobereinigte mittlere Änderung des QT_{c1}-Intervalls im Vergleich zum Ausgangswert 6 Stunden nach Dosisgabe 5,2 ms (90 %-KI: 1,5, 8,9) bei Männern (n = 48) und 15,0 ms (90 %-KI: 7,7, 22,3) bei Frauen (n = 14). In der Gruppe, die 12 mg Brexpiprazol/Tag erhielt, betrug die maximale placebobereinigte mittlere Änderung des QT_{c1}-Intervalls im Vergleich zum Ausgangswert 12 Stunden nach Dosisgabe 2,9 ms (90 %-KI: -1,2, 6,9) bei Männern (n = 40) und 24 Stunden nach Dosisgabe 10,4 ms (90 %-KI: 2,7, 18,2) bei Frauen (n = 13). Da weniger Frauen als Männer in die Studie aufgenommen worden waren, sind endgültige Schlussfolgerungen nicht möglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brexpiprazol bei der Behandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie wurde in zwei multinationalen und einer regionalen (Japan), 6-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, klinischen Studie mit fixer Dosisgabe (Studien 1-3), einer multinationalen, 6-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten und mit aktiver Referenz (Quetiapin) kontrollierten klinischen Studie mit flexibler Dosisgabe (Studie 4) sowie einer multinationalen, placebokontrollierten, 52-wöchigen Erhaltungsstudie (Studie 5) untersucht. Es wurden 2.690 Patienten im Alter von 18-65 Jahren in die Studien aufgenommen.

In den Studien 1, 2 und 3 erfolgte die Titration von Brexpiprazol wie in Abschnitt 4.2 beschrieben mit 1 mg über 4 Tage, anschließend mit 2 mg an den Tagen 5-7. An Tag 8 wurde in einigen Behandlungsgruppen die Dosis auf 4 mg erhöht.

Kurzzeitstudien

In den drei Kurzzeitstudien mit fixer Dosisgabe (Studien 1, 2 und 3) wurden die Probanden randomisiert und erhielten 2 mg Brexpiprazol einmal täglich, 4 mg einmal täglich oder Placebo.

In Studie 4 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Brexpiprazol im flexiblen Dosisbereich von 2 bis 4 mg/Tag untersucht, während mit 400 bis 800 mg Quetiapin XR die Assay-Sensitivität beurteilt wurde. In den Kurzzeitstudien wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt definiert als die mittlere Änderung in Woche 6 im Vergleich zum Ausgangswert beim PANSS-Gesamt-Score (Positive and Negative Syndrome Scale), anhand einer Liste mit mehreren Punkten, zusammengestellt aus fünf Faktoren zur Bewertung von positiven Symptomen, negativen Symptomen, Denkstörungen, unkontrollierter Feindseligkeit/Aufregung und Angst/Depressionen.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt der Studien 1, 2 und 4 war die klinische ganzheitliche Beurteilung des Schweregrads (*Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) der Schizophrenie, einer aus sieben Punkten bestehenden Skala zur ärztlichen Bewertung des Schweregrads der Erkrankung. Die CGI-S wurde auch in den Studien 3 und 5 als sekundärer Endpunkt bestimmt.

Die Wirkungen von Brexpiprazol wurden ebenfalls anhand einer Reihe zuvor festgelegter sekundärer Endpunkte bewertet, den jeweiligen Aspekten der Symptome der Schizophrenie (PANSS Positiv-Subskala-Score, PANSS Negativ-Subskala-Score, PANSS Erregungskomponenten [PEC]-Score,

PANSS Marder-Faktor positiv, negativ, Denkstörungen, unkontrollierte Feindseligkeit/Aufregung und Angst/Depressionen) und einer Auswertung des Ansprechens (definiert als 30 %ige Verbesserung des PANSS-Gesamt-Scores im Vergleich zum Ausgangswert oder einem CGI-I-Score von 1 [sehr gute Verbesserung] oder 2 [gute Verbesserung]).

In Studie 1 konnte die Wirksamkeit sowohl von 2 mg Brexpiprazol/Tag als auch 4 mg Brexpiprazol/Tag gezeigt werden, in Studie 2 konnte dieses Ergebnis nur für 4 mg Brexpiprazol/Tag und in Studie 3 nur für 2 mg Brexpiprazol/Tag repliziert werden.

In Studie 4 mit flexibler Dosisgabe waren bei den Probanden in der mit Brexpiprazol behandelten Gruppe in Woche 6 zahlenmäßig größere Verbesserungen im PANSS-Gesamt-Score zu beobachten als bei Probanden in der Placebogruppe, obwohl der Unterschied in Woche 6 für die primäre Wirksamkeitsanalyse keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,0560$) (siehe Tabelle 2). In derselben Studie unterschied sich die aktive Referenz Quetiapin XR, hinzugefügt zur Beurteilung der Assay-Sensitivität, von Placebo.

Tabelle 2: Primäre Ergebnisse zur Wirksamkeit der 6-wöchigen Studien zu Schizophrenie

Studie	Behandlungsgruppe	n	Primärer Wirksamkeitsparameter: PANSS			
			Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung der Kleinstquadratmittelwerte gegenüber Ausgangswert (SE)	Differenz Kleinstquadratmittelwerte ^{a, b} (95 %-KI)	p-Wert
1	Brexpiprazol (2 mg/Tag)*	180	95,85 (13,75)	20,73 (1,55)	8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)*	178	94,70 (12,06)	19,65 (1,54)	7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/Tag)	179	96,30 (12,91)	16,61 (1,49)	3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)*	181	94,99 (12,38)	20,00 (1,48)	6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/Tag)*	113	96,55 (19,20)	14,95 (2,00)	7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)	109	96,39 (15,73)	11,49 (2,10)	3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (2-4 mg/Tag)	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 Standardabweichung

SE Standardfehler

LS Mittelwert Kleinstquadratmittelwerte.

KI Konfidenzintervall

* Behandlung ist Placebo gegenüber statistisch signifikant überlegen

a Unterschied (Brexpiprazol minus Placebo) der mittleren Veränderung der Kleinstquadratmittelwerte zwischen Ausgangswert und Woche 6

b LS Mittelwert, 95 %-KI und p-Werte der einzelnen Studien wurden anhand einer MMRM-Analyse folgendermaßen ermittelt: Fixe Wirkungen von Region, Behandlung, Besuch und

Treatment-by-visit-Interaktion, mit Baseline und Baseline-by-visit-Interaktion als Kovarianten. Unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix-Struktur wurde verwendet.

Die primäre statistische Analyse wurde mit Hilfe eines MMRM-Modells mit MAR-Imputation vorgenommen. Ergebnisse einer Sensitivitäts-Analyse, die auf Placebo basierende multiple Imputation (PMI) verwendete, stimmten mit der primären Analyse überein.

Die Ergebnisse für den (wichtigen) sekundären Endpunkt und weitere Endpunkte unterstützten den primären Endpunkt.

In Studie 1 wurde in Woche 6 eine statistisch signifikante größere Verbesserung des Scores auf der CGI-S-Skala, dem wichtigen sekundären Wirksamkeitsparameter, im Vergleich zu den Placebogruppen auch für 2 und 4 mg/Tag gezeigt. Aufgrund der Testhierarchie ist davon auszugehen, dass die sowohl für 2 als auch 4 mg/Tag gezeigten größeren Verbesserungen auf der CGI-S-Skala lediglich die Studien 2, 3 und 4 unterstützen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Wichtige sekundäre Ergebnisse zur Wirksamkeit der 6-wöchigen Studien zu Schizophrenie

Studie	Behandlungsgruppe	n	Wichtige sekundäre Wirksamkeitsparameter: CGI-S			
			Mittlerer Ausgangswert (SD)	Mittlere Veränderung der Kleinstquadratmittelwerte gegenüber Ausgangswert (SE)	Differenz Kleinstquadratmittelwerte ^a (95 %-KI)	p-Wert
1	Brexpiprazol (2 mg/Tag)*	181	4,90 (0,64)	1,15 (0,08)	0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)*	178	4,81 (0,64)	1,20 (0,08)	0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/Tag)	180	4,96 (0,65)	0,99 (0,09)	0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)*	183	4,85 (0,64)	1,19 (0,08)	0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/Tag)*	113	4,80 (0,78)	0,84 (0,11)	0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/Tag)	109	4,71 (0,75)	0,64 (0,12)	0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazol* (2-4 mg/Tag)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 Standardabweichung

SE Standardfehler

LS Mittelwert Kleinstquadratmittelwerte

KI Konfidenzintervall

* Behandlung ist Placebo gegenüber statistisch signifikant überlegen

a Unterschied (Brexpiprazol minus Placebo) der mittleren Veränderung der Kleinstquadratmittelwerte zwischen Ausgangswert und Woche 6

b

Mittlere Dosis 3,5 mg/Tag

Ansprechverhalten in Wirksamkeitsstudie

In Studie 5, einer Langzeitstudie zur Beurteilung der Aufrechterhaltung der Wirkung von Brexpiprazol durch Bestimmung des verzögerten Zeitpunkts des nächsten Rezidivs der Schizophrenie, wurde der Zustand von Patienten mit Schizophrenie, die auf die Behandlung mit 1-4 mg Brexpiprazol/Tag ansprachen, 12-36 Wochen stabilisiert und diese anschließend doppelblind randomisiert, um die Behandlung entweder mit der stabilisierenden Dosis Brexpiprazol (n = 96) oder mit Placebo (n = 104) über 52 Wochen oder bis zum Rezidiv fortzusetzen.

In der Primäranalyse der Zeit bis zum nächsten Rezidiv zeigten die mit Brexpiprazol behandelten Patienten eine signifikant längere Zeit bis zum Rezidiv im Vergleich mit Patienten unter Placebo ($p < 0,0001$). In Woche 52 verringerte Brexpiprazol (13,5 %) das Risiko des nächsten Rezidivs um 71 % im Vergleich mit Placebo (38,5 %). Während der Stabilisationsphase verbesserte Brexpiprazol die klinische Symptomatik (beurteilt anhand PANSS, CGI-S und CGI-I [ANCOVA LOCF]) und Funktionsfähigkeit (beurteilt anhand der Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus, GAF [ANCOVA LOCF]). Diese Verbesserungen hielten bei mit Brexpiprazol behandelten Patienten während der 52-wöchigen, doppelblinden Erhaltungsphase an, während sich bei Patienten, die randomisiert Placebo erhielten, eine Verschlechterung bei den PANSS-, CGI-S- und CGI-I- sowie den GAF-Scores zeigte (ANCOVA LOCF). Im Vergleich mit Placebo wurden unter Brexpiprazol die Symptomkontrolle und Funktionsfähigkeit aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brexpiprazol eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 13 bis unter 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Brepiprazol wird nach Gabe der Tablette resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen nach Anwendung einer Einzeldosis innerhalb von 4,0 Stunden erreicht werden. Die absolute orale Bioverfügbarkeit der Tablettenformulierung beträgt 95,1 %. Die *Steady-state*-Konzentrationen von Brexpiprazol werden innerhalb von 10-12 Anwendungstagen erreicht. Die Anwendung einer Tablette mit 4 mg Brexpiprazol mit einer normalen fettreichen Mahlzeit führte zu keiner signifikanten Beeinflussung der C_{max} oder AUC von Brexpiprazol. Nach der Anwendung einzelner und mehrerer Tageseinzeldosen erhöht sich die Brexpiprazolexposition (C_{max} und AUC) proportional zur angewendeten Dosis. *In-vivo*-Studien zeigen, dass Brexpiprazol weder ein Substrat noch ein Inhibitor von Efflux-Transportern wie dem *Multidrug-Resistance-Protein* (MDR) 1 (P-gp) und BCRP ist.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Brexpiprazol nach intravenöser Anwendung ist hoch ($1,56 \pm 0,418$ l/kg), was auf eine extravaskuläre Verteilung hindeutet. Brexpiprazol weist eine starke Plasmaproteinbindung (mehr als 99 %) an Serumalbumin und das saure α 1-Glykoprotein auf, wobei seine Proteinbindung durch eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht beeinträchtigt wird. Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigen, dass die Proteinbindung von Brexpiprazol weder durch Warfarin, Diazepam noch Digitoxin beeinträchtigt wird.

Biotransformation

In-vitro-Studien zur Metabolisierung von Brexpiprazol unter Verwendung von rekombinanten humanen Cytochrom P450 zeigten, dass die Metabolisierung hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2D6 erfolgt und zur Bildung von oxidativen Metaboliten führt. *In-vitro*-Daten zu Brexpiprazol

zeigten eine geringe oder keine Hemmung anderer CYP450-Isoenzyme. Die Metabolisierung von Brexpiprazol *in vivo* erfolgt hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2D6, was die Bildung von oxidativen Metaboliten zur Folge hat, wobei im Plasma lediglich ein Metabolit, DM-3411, mit einer Exposition von mehr als 10 % vorzufinden ist.

Im *Steady-state* stellt DM-3411 im Plasma 23,1-47,7 % der Brexpiprazolexposition (AUC) dar. Es ist zu beachten, dass präklinische *In-vivo*-Studien gezeigt haben, dass bei klinisch relevanten Plasmaexpositionen von Brexpiprazol die Konzentrationen von DM-3411 im Gehirn unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Daher wird davon ausgegangen, dass DM-3411 nicht zu den therapeutischen Wirkungen von Brexpiprazol beiträgt.

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von [¹⁴C]-markiertem Brexpiprazol wurden ungefähr 24,6 % der gegebenen Radioaktivität im Urin und annähernd 46 % in den Fäzes gefunden. Weniger als 1 % Brexpiprazol wurde unverändert im Urin ausgeschieden und ungefähr 14 % der oralen Dosis wurden unverändert in den Fäzes gefunden. Die scheinbare orale Clearance einer Tablette Brexpiprazol nach einmaliger täglicher Anwendung beträgt 19,8 (± 11,4) ml/h/kg. Nach mehrfacher einmal täglicher Anwendung von Brexpiprazol liegt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Brexpiprazol bei 91,4 Stunden und die seines Hauptmetaboliten DM-3411 bei 85,7 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Brexpiprazol ist nach der Gabe einer Einzeldosis (0,2 mg-8 mg) und Mehrfachgabe (0,5 mg-4 mg) bei einmal täglicher Anwendung dosisproportional und zeitinvariant.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter

Nach einmaliger Anwendung von Brexpiprazol (2 mg) zeigte sich bei älteren Probanden (älter als 65 Jahre) eine ähnliche systemische Exposition von Brexpiprazol (C_{max} und AUC) wie bei erwachsenen Probanden (18-45 Jahre; siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Bei der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Geschlecht als statistisch signifikante Kovariante identifiziert. Es wurde geschätzt, dass die Brexpiprazol-Exposition (AUC) bei Frauen 25 % höher liegt als bei Männern (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Zugehörigkeit

Obwohl keine besondere pharmakokinetische Studie durchgeführt wurde, ergab die populationspharmakokinetische Analyse keinen Hinweis auf klinisch signifikante ethnisch bedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik von Brexpiprazol.

CYP2D6-Genotyp

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass langsame CYP2D6-Metabolisierer eine um 47 % höhere Exposition gegenüber Brexpiprazol im Vergleich zu schnellen Metabolisierern aufweisen (siehe Abschnitt 4.2).

Rauchen

Laut *In-vitro*-Studien mit humanen Leberzellen ist Brexpiprazol kein Substrat von CYP1A2, weshalb das Rauchen keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Brexpiprazol haben sollte.

Nierenfunktionsstörung

Bei Probanden (n = 10) mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{cr} < 30$ ml/min) erhöhte sich die AUC von oral verabreichtem Brexpiprazol (3 mg Einzeldosis) im Vergleich mit entsprechenden gesunden Probanden um 68 %, während die C_{max} unverändert blieb. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $CL_{cr} < 60$ ml/min) ist die empfohlene

Höchstdosis auf 3 mg einmal täglich zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden (n = 22) mit Leberfunktionsstörung verschiedener Schweregrade (Child-Pugh-Klassen A, B und C) erhöhte sich die AUC von oral verabreichtem Brexpiprazol (2 mg Einzeldosis) im Vergleich mit entsprechenden gesunden Probanden um 24 % bei leichter Leberfunktionsstörung und um 60 % bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung, während bei einer schweren Leberfunktionsstörung keine Veränderung auftrat. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) ist die empfohlene Höchstdosis auf 3 mg einmal täglich zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brexpiprazol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen wurden Wirkungen beobachtet, die überwiegend auf die übermäßige pharmakologische Aktivität von Brexpiprazol zurückzuführen waren. Sicherheitsmargen anhand der $AUC_{0-24\text{ h}}$ konnten bei der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) von 4 mg/Tag weder bei weiblichen noch männlichen Ratten und Affen abgeleitet werden.

Kardiovaskuläre Toxizität

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie mit wachen männlichen Hunden, in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit männlichen und weiblichen Affen und in einer Toxizitätsstudie mit juvenilen männlichen und weiblichen Hunden senkte Brexpiprazol nach oraler Verabreichung den Blutdruck und verlängerte das QT-Intervall. Die blutdrucksenkende Wirkung von Brexpiprazol wird der zu erwartenden Blockade der α_1 -Adrenozeptoren in den peripheren Blutgefäßen zugeschrieben.

Genotoxizität, Kanzerogenität

Brepiprazol zeigte bei klinisch relevanten Expositionen weder in *In-vitro*- noch in *In-vivo*-Studien ein genotoxisches Potenzial. In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie mit männlichen und weiblichen Ratten bzw. männlichen Mäusen kam es unter oral verabreichtem Brexpiprazol bei Expositionen vom bis zu 4,4- bzw. 3,1-Fachen der MRHD zu keiner erhöhten Inzidenz von Tumoren. Bei weiblichen Mäusen wurde bei ähnlichen oder niedrigeren klinisch relevanten Expositionen eine erhöhte Inzidenz von Adenokarzinomen der Brust und adenosquamösen Karzinomen sowie Hypophysenadenomen (*pars distalis*) festgestellt: diese durch Prolaktin vermittelten endokrinen Tumoren wurden auch bei Nagern beobachtet, die mit anderen Antipsychotika behandelt wurden, und ihre klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Nach oraler Verabreichung beeinträchtigte Brexpiprazol nicht die männliche Fertilität bei Ratten, verlängerte jedoch die Zwischenbrunst, und verringerte die Fertilität bei weiblichen Ratten bei ähnlichen oder niedrigeren Expositionen als solchen, die klinisch bei MRHD erreicht wurden. Ein signifikanter Anstieg von Abgängen vor der Implantation wurde beobachtet, wenn die klinische Exposition über dem 4,1-Fachen lag, wie sie bei MRHD erreicht wird. In Toxizitätsstudien zur embryo-fetalen Entwicklung zeigte Brexpiprazol nach oraler Gabe keine teratogene Wirkung bei Ratten bei Expositionen (beruhen auf Daten bei nicht schwangeren Ratten), wie sie klinisch bei MRHD erreicht werden. Bei Kaninchen wurden bei 3 Feten aus 2 Würfen Fehlbildungen der Wirbelsäule beobachtet, die bei maternal toxischen oralen Brexpiprazoldosen auftraten, die zu einer Exposition führten, die etwa dem 16,5-Fachen der klinischen Exposition bei MRHD entsprach. In einer Toxizitätsstudie zur prä-/postnatalen Entwicklung führte oral verabreichtes Brexpiprazol in maternal toxischen Dosen bei Ratten bei deren Nachwuchs zur einer Verzögerung beim Wachstum und der körperlichen Entwicklung sowie einer Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit.

Nach oraler Verabreichung wurde bei schwangeren Ratten der Übergang von Brexpiprazol in den Fetus und die Milch bei Konzentrationen nachgewiesen, die normalerweise mit Spiegeln im mütterlichen Blut vergleichbar sind.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt

In der Umwelt ist Brexpiprazol sehr persistent und sehr bioakkumulierend (vPvB), jedoch nicht toxisch. Eine mögliche Anreicherung von Brexpiprazol in der Nahrungskette von Ökosystemen kann ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (5,0-16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Gereinigtes Wasser

Tablettenüberzug

Hypromellose
Talkum
Titandioxid E 171

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172
Eisen(III)-oxid E 172
Eisen(II,III)-oxid E 172

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172
Eisen(III)-oxid E 172

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172
Eisen(II,III)-oxid E 172

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Eisen(III)-oxid E 172
Eisen(II,III)-oxid E 172

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg Filmtabletten
28 Filmtabletten in Aluminium/PVC-Blisterpackungen.

RXULTI 1 mg Filmtabletten
10 oder 28 Filmtabletten in Aluminium/PVC-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/001 (28 Filmtabletten)

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/002 (28 Filmtabletten)

RXULTI 1 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/003 (10 Filmtabletten)
EU/1/18/1294/004 (28 Filmtabletten)

RXULTI 2 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/005 (28 Filmtabletten)

RXULTI 3 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/006 (28 Filmtabletten)

RXULTI 4 mg Filmtabletten
EU/1/18/1294/007 (28 Filmtabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1294/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1294/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 0,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 1 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

10 Filmtabletten
28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 1 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 2 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1294/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 2 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 3 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 3 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1294/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 3 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 4 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 4 mg Brexpiprazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1294/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

RXULTI 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RXULTI 4 mg Filmtabletten
Brexpiprazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Otsuka

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
RXULTI 0,5 mg Filmtabletten
RXULTI 1 mg Filmtabletten
RXULTI 2 mg Filmtabletten
RXULTI 3 mg Filmtabletten
RXULTI 4 mg Filmtabletten

Brexpiprazol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist RXULTI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RXULTI beachten?
3. Wie ist RXULTI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist RXULTI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist RXULTI und wofür wird es angewendet?

RXULTI enthält den Wirkstoff Brexpiprazol, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die Antipsychotika genannt werden.

Es wird angewendet zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, einer Erkrankung, die durch Symptome wie das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind, Misstrauen, zusammenhanglose Sprechweise, wirres Verhalten und eine verflachte Stimmungslage gekennzeichnet ist. Personen mit dieser Erkrankung können sich auch deprimiert, schuldig, ängstlich oder angespannt fühlen.

Während Ihrer Behandlung kann RXULTI dabei helfen, die Symptome zu kontrollieren und einen Rückfall zu vermeiden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von RXULTI beachten?

RXULTI darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Brexpiprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn

- bei Ihnen eine Kombination aus Fieber, Schwitzen, beschleunigter Atmung, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit (hierbei kann es sich um Anzeichen des malignen neuroleptischen Syndroms handeln) vorliegt.
- Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Suizidgedanken und -verhalten sind zu Beginn der Behandlung wahrscheinlicher.
- oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden. Möglicherweise muss Ihr Arzt dann Ihre Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.
- Sie Probleme beim Schlucken haben.
- die Anzahl weißer Blutzellen in Ihrem Blut niedrig ist oder früher bereits niedrig war und bei Ihnen Fieber oder ein anderes Anzeichen einer Infektion auftritt. Dies kann beispielsweise dann der Fall sein, wenn bereits früher andere Arzneimittel die Anzahl der weißen Blutzellen gesenkt haben. Ihr Arzt wird regelmäßig die Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut messen, um das Risiko für Erkrankungen, die Leukopenie, Neutropenie und Agranulozytose genannt werden, zu minimieren. Es ist wichtig, dass Ihr Blut in regelmäßigen Abständen untersucht wird, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich sein können. Wenn die Anzahl der weißen Blutzellen in Ihrem Blut zu niedrig ist, wird Ihr Arzt die Behandlung sofort beenden.

Bitte sprechen mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie RXULTI einnehmen oder während der Behandlung, wenn

- Sie Herzprobleme haben oder hatten oder in Ihrer Krankengeschichte ein Schlaganfall bekannt ist, besonders wenn Sie wissen, dass bei Ihnen andere Risikofaktoren für einen Schlaganfall bestehen.
- bei Ihnen Demenz (Verlust des Gedächtnisses und anderer geistiger Fähigkeiten) vorliegt, insbesondere wenn Sie älter sind.
- Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben oder bei jemandem in Ihrer Familie ein unregelmäßiger Herzschlag bekannt ist (einschließlich einer sogenannten Verlängerung des QT-Intervalls, die im EKG festgestellt wird). Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern können.
- bei Ihnen eine Störung des Elektrolythaushalts vorliegt (Probleme mit der Menge von Salzen in Ihrem Blut).
- bei Ihnen ein niedriger oder hoher Blutdruck vorliegt.
- in Ihrer Krankengeschichte oder in der Krankengeschichte eines Ihrer Familienmitglieder Blutgerinnsel bekannt sind, da Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie mit der Bildung von Blutgerinnseln in Zusammenhang gebracht wurden.
- es bei Ihnen beim Aufstehen aufgrund eines Blutdruckabfalls zu Schwindel kommt, der einen Ohnmachtsanfall hervorrufen kann.
- Sie jemals Bewegungsprobleme hatten, die als extrapyramidale Symptome (EPS) bekannt sind. Dazu gehören ruckartige Bewegungen, Krämpfe, Unruhe oder langsame Bewegungen.
- bei Ihnen jemals Unruhezustände oder die Unfähigkeit, stillzusitzen, aufgetreten sind oder dies bei Ihnen neu auftritt. Diese Symptome können zu Beginn der Behandlung auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn dies geschieht.
- bei Ihnen Diabetes oder Risikofaktoren für Diabetes (z. B. Fettleibigkeit, oder Diabetes in der Krankengeschichte eines Ihrer Familienmitglieder) vorliegen. Ihr Arzt muss dann regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel überprüfen, da dieser durch dieses Arzneimittel erhöht sein könnte. Anzeichen für einen hohen Blutzuckerspiegel sind übermäßiger Durst, das Ausscheiden großer Harnmengen, ein gesteigerter Appetit sowie Schwächegefühl.
- in Ihrer Krankengeschichte Krampfanfälle oder Epilepsie bekannt sind.
- Sie jemals Nahrung, Magensäure oder Speichel in Ihre Lungen eingeatmet haben, was zu einer Erkrankung namens Aspirationspneumonie führte.
- Sie erhöhte Spiegel des Hormons Prolaktin oder einen Tumor in Ihrer Hirnanhangsdrüse haben.

Gewichtszunahme

Dieses Arzneimittel kann zu einer deutlichen Gewichtszunahme führen, was Einfluss auf Ihre Gesundheit haben könnte. Ihr Arzt wird daher regelmäßig Ihr Gewicht und Ihren Körperfettanteil überprüfen.

Körpertemperatur

Während der Einnahme von RXULTI sollten Sie eine Überhitzung Ihres Körpers oder Flüssigkeitsmangel vermeiden. Vermeiden Sie anstrengendes Training und trinken Sie reichlich Wasser.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht eingenommen werden. Bei diesen Patienten wurden die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels nicht untersucht.

Einnahme von RXULTI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

RXULTI kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie RXULTI zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von RXULTI oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin),
- Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel, die zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt werden (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Johanniskraut),
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol),
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Efavirenz, Nevirapin und Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir, Ritonavir),
- Antikonvulsiva, die zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden,
- Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (z. B. Clarithromycin),
- bestimmte Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose (z. B. Rifampicin),
- Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall (eine wichtige Messgröße bei der Bestimmung der Herzfunktion in einem Elektrokardiogramm [EKG]) verlängern,
- Arzneimittel, welche die Salzkonzentrationen in Ihrem Körper verändern (führt zum sogenannten Elektrolytungleichgewicht),
- Arzneimittel, die ein Enzym namens Kreatinphosphokinase (CPK) erhöhen,
- Arzneimittel, die auf das zentrale Nervensystem wirken.

Einnahme von RXULTI zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

RXULTI kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Alkohol sollte vermieden werden, da es die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Einnahme von RXULTI während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie während der Einnahme von RXULTI zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Bei Babys von Müttern, die dieses Arzneimittel während der letzten drei Monate der Schwangerschaft einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder Muskelschwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie RXULTI einnehmen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten, wie Sie Ihr Kind am besten ernähren können. Ihr Arzt wird dabei sowohl den Nutzen der Therapie für Sie als auch den Nutzen des Stillens für Ihr Kind berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist möglich, dass das Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte. Stellen Sie sicher, dass Sie sich nicht benommen oder schläfrig fühlen, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie wissen, dass dieses Arzneimittel keine einschränkende Auswirkung auf Sie hat.

RXULTI enthält Lactose

Bitte nehmen Sie RXULTI daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist RXULTI einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzneimittel wird Ihnen üblicherweise in steigenden Dosierungen wie folgt verordnet werden:

- nehmen Sie an den ersten 4 Tagen eine 1 mg Filmtablette pro Tag ein,
- nehmen Sie an Tag 5 bis 7 zwei 1 mg Filmtabletten pro Tag ein,
- nehmen Sie ab Tag 8 eine Filmtablette pro Tag mit der Stärke ein, die Ihnen Ihr Arzt verordnet.

Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 4 mg einmal täglich verordnen.

Es spielt keine Rolle, ob Sie Ihr Arzneimittel mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen.

Wenn Sie vor dem Beginn der Behandlung mit RXULTI ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie eingenommen haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob das andere Arzneimittel schrittweise oder sofort abgesetzt werden muss und wie die RXULTI-Dosis angepasst wird. Ihr Arzt wird Ihnen auch sagen, wie Sie vorgehen müssen, wenn Sie von RXULTI zu einem anderen Arzneimittel wechseln.

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Arzneimittels anpassen.

Patienten mit Leberproblemen

Wenn Sie Leberprobleme haben, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis Ihres Arzneimittels anpassen.

Wenn Sie eine größere Menge von RXULTI eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verordnete Dosis RXULTI eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus. Denken Sie daran, die Arzneimittelpackung mitzunehmen, damit deutlich ist, welches Arzneimittel Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von RXULTI vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie daran denken. Wenn es jedoch fast schon Zeit für Ihre nächste Dosis ist, lassen Sie die versäumte Dosis aus und setzen Sie die Einnahme wie gewohnt fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie zwei oder mehr Dosen versäumt haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von RXULTI abbrechen

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, geht die Wirkung des Arzneimittels verloren. Auch wenn es Ihnen besser geht, dürfen Sie Ihre tägliche Dosis RXULTI nicht ändern oder absetzen, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dies gesagt, da Ihre Symptome ansonsten zurückkehren können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der Behandlung können die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, die dringend medizinisch behandelt werden müssen.

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Gedanken oder Gefühle über Selbstverletzung oder Suizid oder Suizidversuch (*gelegentliche Nebenwirkung* - kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- eine Kombination aus Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit oder Schläfrigkeit. Dies können Anzeichen für ein sogenanntes malignes neuroleptisches Syndrom sein (es ist nicht bekannt, wie viele Behandelte davon betroffen sind).
- Herzrhythmusstörungen, die auf gestörte Nervenimpulse im Herzen zurückzuführen sind, ungewöhnliche Messwerte während einer Herzuntersuchung (EKG) QT-Verlängerung - es ist nicht bekannt, wie viele Behandelte davon betroffen sind.
- Symptome, die mit Blutgerinnseln in den Venen, insbesondere der Beine, zusammenhängen (zu den Symptomen gehören Schwellungen, Schmerzen und Rötungen im betroffenen Bein). Solche Blutgerinnsel können durch die Blutgefäße in die Lunge wandern und zu Schmerzen im Brustkorb und Schwierigkeiten beim Atmen führen (*gelegentliche Nebenwirkung* - kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- bei Blutuntersuchungen kann Ihr Arzt möglicherweise größere Mengen Prolaktin in Ihrem Blut feststellen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ausschlag,
- Gewichtszunahme,
- Akathisie (ein unangenehmes Gefühl innerer Unruhe und unwiderstehliches Verlangen, sich ständig zu bewegen),
- Schwindelgefühl,
- Zittern,
- Schläfrigkeit,
- Durchfall,
- Übelkeit,
- Schmerzen im oberen Bauchbereich,
- Rückenschmerzen,
- Schmerzen in Armen oder Beinen oder Armen und Beinen,
- Ihr Arzt kann bei Blutuntersuchungen größere Mengen Kreatinkinase (auch Kreatinphosphokinase genannt) in Ihrem Blut feststellen (Enzym, das wichtig für Muskelfunktionen ist).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Allergische Reaktion (z. B. Schwellung im Mund, von Zunge, Gesicht und Hals, Juckreiz,

- Nesselsucht),
- Parkinsonismus - hierbei handelt es sich um einen medizinischen Zustand mit vielen verschiedenen Symptomen. Zu den Symptomen gehören: weniger oder verlangsamte Bewegungen, Langsamkeit beim Denken, ruckartige Bewegung beim Beugen von Gliedmaßen (Negro-Zeichen), schlurfende Schritte, Zittern, wenig oder keine Mimik im Gesicht, Muskelsteifigkeit, Speichelfluss,
- Schwindel beim Aufstehen aufgrund eines Blutdruckabfalls, was einen Ohnmachtsanfall hervorrufen kann,
- Husten,
- Zahnfäule oder -höhlen (Karies),
- Blähungen,
- Muskelschmerzen,
- erhöhter Blutdruck,
- bei Blutuntersuchungen kann Ihr Arzt möglicherweise größer Mengen Triglyzeride in Ihrem Blut feststellen,
- bei Blutuntersuchungen kann Ihr Arzt möglicherweise einen Anstieg von Leberenzymen feststellen.

Andere Nebenwirkungen (es ist nicht bekannt, wie viele Behandelte davon betroffen sind):

- Krampfanfall,
- Muskelschwäche, -empfindlichkeit oder -schmerzen, und insbesondere dann, wenn Sie sich zur selben Zeit unwohl fühlen, eine hohe Temperatur oder dunklen Urin haben, Dies kann auf einen krankhaften Abbau der Muskulatur zurückzuführen sein, was lebensbedrohlich sein und zu Nierenproblemen führen kann (eine Erkrankung namens Rhabdomyolyse).
- Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, wenn deren Mutter während der Schwangerschaft dieses Arzneimittel eingenommen hat.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist RXULTI aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was RXULTI Filmtabletten enthalten

- Der Wirkstoff ist: Brexpiprazol.
RXULTI 0,25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Brexpiprazol.

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Brexpiprazol.

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1 mg Brexpiprazol.

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Brexpiprazol.

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 3 mg Brexpiprazol.

RXULTI 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Brexpiprazol.

- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0-16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], gereinigtes Wasser.

Tablettenüberzug:

Hypromellose, Talkum, Titandioxid E 171.

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172

Eisen(III)-oxid E 172

Eisen(II,III)-oxid E 172

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172

Eisen(III)-oxid E 172

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O E 172

Eisen(II,III)-oxid E 172

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Eisen(III)-oxid E 172

Eisen(II,III)-oxid E 172

Wie RXULTI Filmtabletten aussehen und Inhalt der Packung

RXULTI 0,25 mg Filmtabletten

Hellbraun, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „0,25“ auf einer Seite.

RXULTI 0,5 mg Filmtabletten

Hellorange, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „0,5“ auf einer Seite.

RXULTI 1 mg Filmtabletten

Hellgelb, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „1“ auf einer Seite.

RXULTI 2 mg Filmtabletten

Hellgrün, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „2“ auf einer Seite.

RXULTI 3 mg Filmtabletten

Hellviolett, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „3“ auf einer Seite.

RXULTI 4 mg Filmtabletten

Weiß, rund, 6 mm Durchmesser, leicht konvex mit abgeschrägter Kante, mit der Prägung „BRX“ und „4“ auf einer Seite.

RXULTI 0,25 mg, 0,5 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten verfügbar.

RXULTI 1 mg Filmtabletten Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blisterpackungen mit 10 oder 28 Filmtabletten verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 79 79
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

▪ Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 79 79
Tél: +32 2 340 2828

▪ Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

▪ **Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63
Tel.: +385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

▪ **Nederland**

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

▪ **Österreich**

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 266 91 08
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Reprezentanta din Romania
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 203 747 5300

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.