

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REXULTI 3 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Breksipirazol 3 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 45,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Açık mor renkli, yuvarlak, yüzeyden konveks, eğik kenarlı, bir yüzünde "BRX" ve "3" yazılı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

REXULTI, yetişkin hastalarda şizofreni tedavisinde endikedir.

REXULTI, majör depresif bozukluk (MDD) tedavisinde antidepresanlara ek tedavi olarak kullanımda endikedir.

REXULTI, Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyonun tedavisinde endikedir.

Kullanım Sınırlamaları: REXULTI, Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonun eşlik etmediği psikoz tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır. REXULTI, Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonun tedavisinde düzenli kullanılması gerektiği için "gerekli oldukça kısa süreli veya aralıklı" kullanımı uygun değildir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

##### Şizofreni

REXULTI için önerilen başlangıç dozu, aç veya tok karnına 1 ila 4. günler arasında günde bir kez 1 mg'dır.

Önerilen hedef doz aralığı günde bir kez 2 mg ila 4 mg arasındadır.

Hastanın klinik yanıtı ve tolerabilitesine bağlı olarak 5 ila 7. günler arasında günde bir kez 2 mg ve daha sonra 8. günde 4 mg olarak titre edilebilir.

Önerilen günlük maksimum doz 4 mg'dır.

*Diğer antipsikotiklerden brekspiprazole geçiş*

Diğer antipsikotiklerden brekspiprazole geçilirken aşamalı çapraz titrasyon düşünülmelidir. Brekspiprazol tedavisine başlanırken önceki tedavinin aşamalı olarak kesilmesi gerekir.

*Brekspiprazolden diğer antipsikotiklere geçiş*

Brekspiprazolden diğer antipsikotiklere geçilirken, kademeli bir çapraz titrasyon gerekmez. Brekspiprazol kesilirken yeni antipsikotik ilaca en düşük dozda başlanmalıdır. Brekspiprazolün plazma konsantrasyonunun kademeli olarak düşeceği ve 1 ila 2 hafta içinde tamamen elimine edileceği dikkate alınmalıdır.

### **Majör Depresif Bozukluk**

REXULTI için önerilen başlangıç dozu, aç veya tok karnına günde bir kez oral olarak alınan 0,5 mg veya 1 mg'dır.

Günde bir kez 1 mg'a titre edilir ve daha sonra günde bir kez 2 mg'lık hedef doza ulaşılır. Doz artışları hastanın klinik yanıtı ve ilacın tolerabilitesine bağlı olarak haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Önerilen maksimum günlük doz 3 mg'dır.

Tedavi için süregelen ihtiyaç ve uygun dozajı belirlemek için hasta düzenli olarak tekrar değerlendirilmelidir.

### **Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyon**

REXULTI için önerilen başlangıç dozu, 1 ila 7. günler arasında günde bir kez alınan 0,5 mg'dır.

Doz, 8 ila 14. günler arasında günde bir kez 1 mg'a ve 15. günde bir kez 2 mg'a arttırılır. Önerilen hedef doz günde bir kez 2 mg'dır.

Dozaj, klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak en az 14 gün sonra günde bir kez 3 mg'lık maksimum önerilen günlük doza yükseltilebilir.

### **Uygulama şekli**

Oral kullanım.

REXULTI tabletler aç karnına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Orta ila şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar için önerilen maksimum doz şizofreni hastaları için günde bir kez 3 mg'a, Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyon hastaları ve MDD hastaları için günde bir kez 2 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:** Orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar (Child-Pugh skoru  $\geq 7$ ) için önerilen maksimum doz şizofreni hastaları için günde bir kez 3 mg'a, Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyon hastaları ve MDD hastaları için günde bir kez 2 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

### **Pediyatrik popülasyon:**

#### Şizofreni

Brekspiprazolün 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

### Majör Depresif Bozukluk

Majör depresif bozukluğu olan pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik kanıtlanmamıştır. Pediyatrik hastalarda antidepresanlar intihar düşünce ve davranışları riskini artırmaktadır.

**Geriatrik popülasyon:** Brekspiprazolün, 65 yaş ve üstü şizofreni hastalarının tedavisindeki güvenilirliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Bu popülasyonda minimum etkili/güvenli bir doz önermek mümkün değildir.

### Alzheimer Hastalığına Bağlı Demansla İlişkili Ajitasyon

Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyona yönelik klinik çalışmalarda (Çalışma 10 ve 11) REXULTI ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastaların toplam sayısı 448 (%86) olup bunların 170'i (%33) 65 ila 74 yaş arası hasta, 228'i (%44) 75-84 yaş arası hasta, 50'si (%10) 85 yaş ve üzeri hastadır.

REXULTI'nin Alzheimer hastalığına bağlı demans ile ilişkili ajitasyonun tedavisi için yapılan klinik çalışmalarında, 65 yaş ve üstü hastaların genç yetişkin hastalardan farklı yanıt verip vermediğini belirlemek için yeterli sayıda genç yetişkin hasta bulunmamıştır.

Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demansla ilişkili psikoza olan yaşlı hastaların ölüm riski, plaseboya kıyasla daha yüksektir. Brekspiprazol, Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyon dışında demansla ilişkili psikozun tedavisi için onaylanmamıştır.

**CYP2D6 zayıf metabolizörler:** Bilinen CYP2D6 zayıf metabolizör durumu olan hastalar için önerilen dozun yarısına kadar doz modifikasyonu yapılması gerekir. Güçlü veya orta derecede CYP3A4 inhibitörleri alırken bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörleri için önerilen dozun dörtte birine kadar daha fazla doz modifikasyonu yapılması gerekir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

**Etkileşimler nedeniyle doz ayarlamaları:** Doz ayarlamaları, eş zamanlı olarak güçlü CYP3A4 inhibitörleri/indüktörleri veya güçlü CYP2D6 inhibitörleri alan hastalarda yapılmalıdır. CYP3A4 inhibitörü/indüktörleri veya CYP2D6 inhibitörü geri çekilirse, dozu orijinal doza geri döndürmek gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5). REXULTI doz ayarlamalarına rağmen advers reaksiyon oluşması durumunda, REXULTI ve CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanılmasının gerekliliği yeniden değerlendirilmelidir.

**Tablo 1-CYP2D6'yı zayıf metabolize eden hastalarda ve CYP inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımda REXULTI'nin doz ayarlamaları**

Faktörleri	Ayarlı doz
<b>CYP2D6 zayıf metabolizörleri</b>	
Bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörleri	Önerilen dozun yarısı uygulanır
Ciddi/orta CYP3A4 inhibitörlerini alan bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörleri	Önerilen dozun çeyreği uygulanır
<b>CYP2D6 inhibitörleri ve/veya CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar</b>	
Güçlü CYP2D6 inhibitörleri*	Önerilen dozun yarısı uygulanır
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Önerilen dozun yarısı uygulanır
Güçlü/orta CYP3A4 inhibitörleri ile güçlü/orta CYP2D6 inhibitörleri	Önerilen dozun çeyreği uygulanır

\*MDD hastalarında güçlü CYP2D6 inhibitörü (örn., paroksetin, fluoksetin) antidepresanlarla birlikte kullanımında brekspiprazol doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.

- “Ciddi/orta CYP3A4 inhibitörlerini alan bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörü” olan kişiler veya “Güçlü/orta CYP3A4 inhibitörleri ile güçlü/orta CYP2D6 inhibitörleri” kullanan kişiler için 1 mg’lık doz kullanılması gerektiğinde; 0,25 mg’lık doz sağlanamadığından tedavi planı hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

- “Ciddi/orta CYP3A4 inhibitörlerini alan bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörü” olan kişiler veya “Güçlü/orta CYP3A4 inhibitörleri ile güçlü/orta CYP2D6 inhibitörleri” kullanan hastalar için 0,5 mg’lık doz kullanılması gerektiğinde 0,125 mg’lık doz sağlanamadığından tedavi planı hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.
- “Ciddi/orta CYP3A4 inhibitörlerini alan bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörü” olan kişiler veya “Güçlü/orta CYP3A4 inhibitörleri ile güçlü/orta CYP2D6 inhibitörleri” kullanan kişiler için 3 mg’lık doz kullanılması gerektiğinde 0,75 mg’lık doz sağlanamadığından tedavi planı ilgili hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.
- “Bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörü” olan kişiler veya “Güçlü CYP2D6 inhibitörleri” kullanan veya “Güçlü CYP3A4 inhibitörleri” kullanan kişiler için 0,5 mg’lık doz kullanılması gerektiğinde 0,25 mg’lık doz sağlanamadığından tedavi planı hekim tarafından yeniden değerlendirilmelidir.

**Güçlü CYP3A4 indükleyici ilaçları kullanan hastalar:** Brekspiprazol, güçlü CYP3A4 indüktörleri (örn., rifampisin) ile birlikte kullanılıyorsa, brekspiprazol üzerinde stabilize edilmiş bir hastada, günlük brekspiprazol dozunun 1-2 hafta boyunca aşamalı olarak önerilen dozun iki katına kadar artırılması gerekir. Sonrasında klinik yanıtı göre ileri doz ayarlamaları gerekir; önerilen günlük dozun maksimum üç katına kadar arttırılabilir. Brekspiprazol, güçlü CYP3A4 indüktörleri ile birlikte kullanılıyorsa günlük doz 12 mg’ı aşmamalıdır. Günde bir kez dozlama, en yüksek dalgalanmalara yol açtığı için, günde iki kez bölünmüş brekspiprazol dozunun verilmesi tercih edilir (bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A4 indüktörleri etkilerini zamana bağlı bir şekilde ortaya çıkartır ve başlangıçtan sonra en yüksek etkiye ulaşmak için en az 2 hafta gerekebilir. Tersine, kesildiğinde, CYP3A4 indüksiyonunun azalması en az 2 hafta sürebilir.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

Brekspiprazole veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Bu reaksiyonlar; kaşıntı, anjiyoödem, yüzde şişlik, anafilaksi ve ürtikerdir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antipsikotik tedavi sırasında, hastanın klinik durumunun düzelmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Bu dönem boyunca hastalar yakından gözlenmelidir.

##### İntihar düşüncesi ve davranışı

İntihar davranışının ortaya çıkışı, psikotik hastalıklar ve duygudurum bozukluklarının doğasında vardır ve bazı durumlarda, brekspiprazol tedavisi de dahil olmak üzere antipsikotik tedavinin başlatılmasından veya değiştirilmesinden hemen sonra bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Yüksek risk altındaki hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye eşlik etmelidir.

##### Kardiyovasküler bozukluklar

Brekspiprazol, klinik çalışmalarda miyokard enfarktüsü/iskemik kalp hastalığı veya klinik olarak anlamlı bir kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalar, hariç tutulduğu için bu hastalarda değerlendirilmemiştir.

Brekspiprazol, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya iletim anormallikleri öyküsü) olan, serebrovasküler hastalığı olan, hastaları hipotansiyona (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif tıbbi ürünlerle tedavi) veya hipertansiyona (hızlandırılmış veya malign dahil) yatkın hale getirecek koşullardaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

### QT uzaması

Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda QT uzaması gelişebilir. Klinik çalışmalarda, brekspiprazol ile sadece birkaç ciddi olmayan QT uzaması bildirilmiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı, ailede QT uzaması öyküsü, elektrolit dengesizliği veya QT aralığını uzattığı düşünülen diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılan hastalarda brekspiprazol reçete edildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

### Venöz tromboembolizm

Antipsikotik ilaçlar ile tedavide venöz tromboemboli (VTE) vakaları rapor edilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda VTE riski oluşabileceğinden, brekspiprazol ile tedavi sırasında ve öncesinde VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

### Ortostatik hipotansiyon ve senkop

Ortostatik hipotansiyon ile ilgili advers reaksiyonlar baş dönmesi, sersemlik ve taşikardi olabilir. Genellikle, bu riskler antipsikotiklerle tedavinin başlangıcında ve doz artışı sırasında en fazladır. Bu advers reaksiyon riski (örneğin yaşlı) veya hipotansiyon nedeniyle komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar; dehidrasyon, hipovolemi, antihipertansif tıbbi ürünler ile tedavi, kardiyovasküler hastalık öyküsü (örneğin kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, iskemi veya iletim anormallikleri), serebrovasküler hastalık öyküsü, aynı zamanda antipsikotik tedaviye duyarlı olan hastalarda da bu risk vardır. Bu tür hastalarda daha düşük başlangıç dozu ve daha yavaş titrasyon düşünülmeli ve ortostatik hayati belirtiler izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

### Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Brekspiprazol dahil antipsikotik tedaviyle ilişkili olarak Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) olarak adlandırılan potansiyel olarak ölümcül bir semptom kompleksi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). NMS'nin klinik belirtileri hiperpreksi, kas sertliği, değişmiş zihinsel durum ve otonomik instabiliteye dair kanıtlardır (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, diaforez ve kardiyak aritmi). Ek bulgular artmış kreatin fosfokinaz, miyoglobülinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliğini içerebilir. Bir hasta NMS'yi gösteren belirti ve semptomlar geliştirirse veya NMS'in ek klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateşle hastaneye başvurursa, o hastada brekspiprazolün derhal kesilmesi gerekir.

### Ekstrapiramidal bulgular (EPB)

Ekstrapiramidal bulgular (akut distoni dahil) antipsikotikler için bilinen sınıf etkileridir. Brekspiprazol, bilinen EPB geçmişi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### Tardif diskinezi

Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda potansiyel olarak geri dönüşümsüz, istemsiz, diskinetik hareketler sendromu gelişebilir. Her ne kadar sendromun prevalansı yaşlılar, özellikle yaşlı kadınlar arasında en yüksek gibi görünse de, antipsikotik tedavinin başlangıcında, hangi hastalarda sendromun gelişebileceğinin tahminlere dayandırılması imkansızdır. Brekspiprazol alan bir hastada geç dönem diskinezi belirti ve semptomları görülürse, doz azaltımı veya kesilmesi düşünülmelidir. Bu semptomlar geçici olarak kötüleşebilir veya tedavinin kesilmesinden sonra bile ortaya çıkabilir.

Brekspiprazol, Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyon dışında demansla ilişkili psikozun tedavisi için onaylanmamıştır.

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz:

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Brekspiprazol, demanslı yaşlı hastalarda klinik çalışma yapılmadığından ve genel mortalitenin artma riski nedeniyle demanslı yaşlı hastaların tedavisinde önerilmemektedir.

**Serebrovasküler advers olaylar:**

Demanslı yaşlı hastalarda bazı antipsikotiklerle yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilen deneklerle karşılaştırıldığında, ölümler de dahil olmak üzere, serebrovasküler advers reaksiyonlar (serebrovasküler olaylar ve geçici iskemik ataklar) daha sık görülmüştür.

**Hiperglisemi ve diabetes mellitus**

Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda bazı durumlarda şiddetli ve ketoasidoz ya da hiperozmolar koma veya ölümle ilişkili hiperglisemi bildirilmiştir. Hastaları ağır komplikasyonlara maruz bırakabilecek risk faktörleri arasında obezite ve ailede diyabet öyküsü bulunur. Brekspiprazol de dahil olmak üzere herhangi bir antipsikotik ile tedavi edilen hastalar, hipergliseminin belirti ve semptomları (polidipsi, poliüri, polifaji ve zayıflık gibi) açısından gözlem altında tutulmalıdır. Açlık plazma glukoz seviyeleri, antipsikotik tedavinin başlamasından önce veya hemen sonra değerlendirilmelidir. Uzun süreli tedavi sırasında, plazma glukoz seviyeleri, glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

**Kilo alma ve dislipidemi**

Brekspiprazol dahil antipsikotikler, kilo alımı ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Brekspiprazol tedavisinin süresinin artmasıyla kilo alma sıklığında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavinin başlangıcında lipid profili değerlendirilmelidir. Tedavi başında ve sırasında ağırlık ve lipid profilinin klinik olarak izlenmesi önerilir.

**Nöbetler**

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, brekspiprazol, nöbet bozukluğu öyküsü olan veya nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren diğer durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Brekspiprazol kullanımı sırasında nöbetler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

**Vücut sıcaklığı düzenlenmesi**

Antipsikotiklere bağlı olarak vücudun çekirdek vücut sıcaklığını düşürme kabiliyetinde bozulma görülebilir. Çekirdek vücut sıcaklığında yükselmeye katkıda bulunabilecek durumlar (örneğin yorucu egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinergik aktiviteye sahip tıbbi ürünleri birlikte alma veya dehidrasyona maruz kalma) yaşayan hastalara brekspiprazol reçete edilirken uygun bakım tavsiye edilir.

**Disfaji**

Antipsikotik ilaç kullanımı özofagus dismotilitesi ve aspirasyon, ile ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda brekspiprazol dikkatli kullanılmalıdır.

**Dürtü kontrol bozuklukları**

Brekspiprazol ile tedavi edilen hastalarda kumar oynama bozukluğu dahil dürtü kontrol bozuklukları bildirilmiştir. Brekspiprazol kullanırken hastalar, özellikle kumar oynamak için artan dürtüler yaşayabilir ve bu dürtüleri kontrol edemeyebilir. Bildirilen diğer dürtüler şunları içerir: kompulsif cinsel davranışlar, kompulsif alışveriş yapma, aşırı yemek yeme ve diğer dürtüsel ve kompulsif davranışlar. Önceden dürtü kontrol bozukluğu öyküsü olan hastalar yüksek risk altında olabilir ve dikkatle izlenmelidir. Hastalar bu davranışları anormal olarak tanımlamadıklarından brekspiprazol reçete eden hekimlerin hastalarına/hasta yakınlarına yeni başlayan ya da artış gösteren dürtü kontrol bozuklukları veya diğer kompulsif davranışlarla

İlgili sorular sormaları önemlidir. Dürtü kontrol semptomlarının altta yatan bozuklukla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır; ancak, bazı durumlarda, doz azaltıldığında veya ilaç kesildiğinde dürtülerin durduğu bildirilmiştir. Kompulsif davranışlar, fark edilmediği takdirde hastaya ve başkalarına zarar verebilir. Brekspiprazol kullanırken bu tarz dürtüler gelişen hastalarda doz azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

Antipsikotik tedavisi sırasında lökopeni, nötropeni ve agranülositoz (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiştir. Lökopeni / nötropeni için olası risk faktörleri arasında önceden var olan düşük beyaz kan hücresi sayımı (BKH) ve ilaca bağlı lökopeni / nötropeni öyküsü yer alır. Önceden var olan düşük WBC veya ilaca bağlı lökopeni / nötropeni öyküsü olan hastaların tam kan sayımı (TKS) tedavinin ilk birkaç ayında sık sık izlenmeli ve WBC'de düşüşün ilk belirtisinde, eğer diğer nedensel faktörler yoksa brekspiprazol kesilmelidir. Nötropenili hastalar ateş veya diğer semptomlar veya enfeksiyon belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtiler ortaya çıkarsa derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenisi olan hastalarda (mutlak nötrofil sayısı  $<1.000/mm^3$ ), brekspiprazol kesilmeli ve iyileşene kadar WBC'leri takip edilmelidir.

#### Prolaktin

Brekspiprazol prolaktin düzeylerini yükseltebilir. Brekspiprazol tedavisiyle ilişkili yükselmeler genellikle hafiftir ve uygulama sırasında düşebilir, ancak bazı nadir durumlarda etki uygulama sırasında devam edebilir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Uyku apnesi sendromu

REXULTI kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda REXULTI kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

#### Laktoz

İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Brekspiprazol, ağırlıklı olarak CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize edilir.

#### Diğer tıbbi ürünlerin REXULTI üzerindeki etkisi:

##### CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün (7 gün boyunca günde iki kez 200 mg) 2 mg oral tek doz brekspiprazol ile birlikte uygulanması, brekspiprazolün EAA'sını %97 oranında artırmış ve  $C_{maks}$ 'da değişiklik olmamıştır. Etkileşim çalışmalarının sonuçlarına göre, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol, ketokonazol, ritonavir ve klaritromisin) ile birlikte uygulandığında brekspiprazol dozunun yarıya kadar azaltılarak doz ayarlaması yapılması önerilir.

##### CYP3A4 indükleyiciler

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin (12 gün boyunca günde iki kez 600 mg), oral tek doz 4 mg oral brekspiprazol ile birlikte uygulanması, brekspiprazolün  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde sırasıyla yaklaşık %31 ve %73 düşüşle sonuçlanmıştır. Brekspiprazol, güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. Rifampisin) ile birlikte kullanılırsa, brekspiprazolün toplam

günlük doz gereksinimi, önerilen günlük dozun yaklaşık üç katı kadar artar (bkz.Bölüm 4.2). CYP3A4 indükleyicileri uygulanırken günde bir kez dozlama yüksek pik düzeylerine ulaşma ve ani düşüş şeklinde dalgalanmaya neden olur, bu nedenle günde iki kez bölünmüş dozlama tercih edilir.

#### CYP2D6 inhibitörleri

Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan kinidin (7 gün süreyle 324 mg / gün) ile oral 2 mg tek doz brekspiprazolün birlikte uygulanması, brekspiprazolün EAA'sını %94 artırmış ve C<sub>maks</sub>'ta değişiklik olmamıştır. Etkileşim çalışmalarının sonuçlarına göre, güçlü CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, paroksetin ve fluoksetin) ile birlikte uygulandığında, brekspiprazolün dozun yarısına ayarlanması önerilir.

Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen tahminlere göre, hem CYP3A4 hem de CYP2D6 inhibitörleri alan CYP2D6 hızlı metabolizörleri veya güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan CYP2D6 zayıf metabolizörleri, brekspiprazol konsantrasyonlarında yaklaşık 4 kat ila 5 kat artışa sebep olabilir ve bu hastalarda brekspiprazol dozunun dörtte birine ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

#### REXULTI'nin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

*In vitro* çalışmaların sonuçlarına dayanarak, brekspiprazolün sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle klinik olarak önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olma olasılığı yoktur. Brekspiprazol, Meme Kanseri Dirençli Protein taşıyıcısı (BCRP) ve P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısının substratı olan tıbbi ürünlerin emilimini etkilemez.

Brekspiprazol, QT uzamasına veya elektrolit dengesizliğine neden olduğu bilinen tıbbi ürünlerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Brekspiprazol, kreatin fosfokinazını (CPK) arttırdığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanırsa, brekspiprazolün indüklediği CPK artışı ile olası ilave etki göz önüne alınmalıdır.

#### Farmakodinamik etkileşimler

Şu anda brekspiprazolün farmakodinamik etkileşimleri hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir. Diğer tıbbi ürünler ile birlikte reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır. Brekspiprazolün primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) etkileri göz önüne alındığında, brekspiprazol alkol veya sedasyon gibi örtüşen advers reaksiyonlara sahip diğer MSS tıbbi ürünleri ile birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

REXULTI, doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda önerilmez.

**Gebelik dönemi:**

Breksipirazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliđin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya yoksunluk semptomları dahil olmak üzere advers reaksiyon riski altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Sonuç olarak yenidoğan bebekler dikkatle izlenmelidir.

REXULTI kullanımını hamilelikte önerilmez.

**Laktasyon dönemi:**

Breksipirazolün veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, sıçanlarda breksipirazolün veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidođan ve bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da REXULTI tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REXULTI tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

**Üreme yeteneđi / Fertilite:**

Breksipirazolün üreme üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar kadınlarda fertilitenin azaldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

**4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Breksipirazol, sedasyon ve baş dönmesi gibi potansiyel sinir sistemi etkileri nedeniyle araç ve makine kullanma yetisi üzerinde minör ya da orta düzeyde bozulmalara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

**4.8 İstenmeyen etkiler****Şizofreni****Güvenlik profili özeti**

En sık gözlenen advers reaksiyonlar (ADR'ler); akatizi (%5,6) ve kilo alımı (%3,9) olmuştur.

**Advers Reaksiyon Tablosu**

Breksipirazol tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tabloda verilen advers reaksiyonlar kısa süreli plasebo kontrollü Faz 2 ve 3 klinik çalışmaları sonrası raporlanmıştır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler daha ciddi istenmeyen etkilerle başlanıp istenmeyen olayın ciddiyeti azalacak şekilde devam edilmiştir.

**Tablo 2-Sizofreni Endikasyonu İçin Advers Reaksiyon Tablosu**

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>		Döküntü	Anjiyoödem Ürtiker Yüz şişmesi	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		Kilo artışı		
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>			İntihar girişimi İntihar düşüncesi	Kumar oynama Dürtüsel davranış Aşırı yeme Kompulsif alışveriş yapma Kompulsif cinsel davranış
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Akatizi Baş dönmesi Tremor Sedasyon	Parkinsonizm	Nöbetler Nöroleptik malign sendrom (NMS)
<b>Kardiyak hastalıklar</b>				QT uzaması
<b>Vasküler hastalıkları</b>			Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil) Ortostatik hipotansiyon	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>			Öksürük	
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>		Diyare Bulantı Abdominal ağrı	Diş çürüğü Midede gaz	
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Sırt ağrısı Ekstremitede ağrı	Miyalji	Rabdomiyoliz
<b>Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları</b>				Neonatal yoksunluk sendromu

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Araştırmalar</b>	Artmış kan prolaktini*	Artmış kan kreatin fosfokinaz	Artmış kan basıncı Artmış kan trigliseridi Artmış karaciğer enzimleri	

\* Artan kan prolaktin kategorizasyonu > 1 x üst normal sınır (ULN) Potansiyel Klinik Olarak İlgili (PCR) kriterlerine dayanmaktadır.

### **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları**

#### **Ekstrapiramidal bulgular (EPB)**

Breksipirazol 2 mg/gün ila 4 mg/gün grubunda (%5,6), plasebo %4,5 ile karşılaştırıldığında en sık bildirilen EPB ile ilişkili advers reaksiyon akatizidir, ardından tremor (%2,7)'ye karşı plaseboda %1,2'ye ulaşmıştır. Kısa süreli, kontrollü çalışmalarda bildirilen EPB ile ilişkili diğer advers reaksiyonların insidansı diskinezi (%0,4), ekstrapiramidal bozukluk (%1,8) ve Parkinsonizm (%0,4) olmuştur.

#### **Akatizi**

Sabit doz çalışmalarında, breksipirazol ile tedavi edilen hastalarda akatizi için bir doz-yanıt ilişkisinin daha yüksek dozlarla artan bir sıklıkta olduğu görülmektedir. Akatizi insidansı, breksipirazol 1 mg/gün, 2 mg/gün ve 4 mg/gün gruplarında, plasebo grubundaki deneklerin %5,2'si ile karşılaştırıldığında sırasıyla %3,0, %4,6 ve %6,5 olmuştur.

Akatizi görülme sıklığı, kısa süreli, kontrollü çalışmalarda (%5,4) uzun süreli açık etiketli çalışmalarda (%5,7) görülme sıklığına benzer olmuştur.

#### **İntihar eğilimi**

Kısa süreli, kontrollü çalışmalarda, intihar ile ilgili Tedavide Ortaya Çıkan Advers Olaylar (TEAE), tüm breksipirazol tedavi grubunda 8 denek (%0,5, 2 ciddi olay, 1'inin kesilmesine yol açan) ve plasebo grubunda 3 denekte (%0,4, hiçbiri ciddi değil) ortaya çıkmıştır. Uzun dönem açık etiketli çalışmalarda, 23 denek için (%1,6) intiharla ilgili TEAE'ler bildirilmiştir. Genel olarak şizofreni için breksipirazol klinik gelişim programında, araştırmacı tarafından ilaçla ilgili olmadığı düşünülen intihar nedeniyle bir ölüm meydana gelmiştir. Pazarlama sonrası ortamda tamamlanmış intihar ve intihar girişimi bildirilen spontan vakalar bildirilmiştir.

#### **QT uzaması**

Breksipirazol ile yapılan kısa süreli kontrollü çalışmalarda, 2 mg - 4 mg grubunda (%0,3) QT uzamasına bağlı 3 TEAE'ye karşı, plasebodaki deneklerde 3 TEAE (%0,5) bildirilmiştir. Uzun süreli çalışmalardaki TEAE insidansı, kısa dönemli çalışmalardakilere benzer olmuştur. Breksipirazolün terapötik (4 mg) ve supra-terapötik (12 mg) dozlarda QT aralığına etkisi, randomize, çift kör, plasebo ve pozitif kontrollü (moksifloksasin) paralel kol çalışmadaki şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan deneklerde değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın alt grup analizleri, QTc uzamasının kadın deneklerde erkeklere göre daha büyük olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

#### **Kilo alma**

Kısa süreli, kontrollü çalışmalarda, klinik olarak anlamlı kilo alımı (vücut ağırlığında başlangıç düzeyinden  $\geq$  %7 artış) olan deneklerin yüzdesi, breksipirazol 2 mg/gün ila 4 mg/gün grubunda %9,1, plasebo grubunda ise %3,8 olmuştur.

Uzun dönem, açık etiketli çalışmada, klinik olarak anlamlı kilo artışı olan hastaların yüzdesi (vücut ağırlığında  $\geq$ %7 artış) herhangi bir ziyarette %20,7 gözlenmiştir ve hastaların %0,4'ü kilo alımı nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Başlangıca göre  $\geq$ %7 kilo artışı olan hastalarda, kilo zamanla giderek artmış ve 52. haftada ortalama kilo artışı 10,2 kg olmuştur. Uzun dönem, açık etiketli çalışmada brekspiprazol grubu için vücut ağırlığındaki ortalama değişiklik 52. haftada 2,1 kg olmuştur.

#### Prolaktin

Kısa süreli ve kontrollü çalışmalarda kan prolaktin insidansı 2 mg - 4 mg brekspiprazol grubunda %0,9 iken, plaseboda %0,5 olmuştur. Kısa dönem çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre prolaktin sıklığı artışı (%1,5'e karşı %0,60), daha fazla gözlenmiştir. Ayrıca, 2 mg - 4 mg brekspiprazol grubunda prolaktin artışı sıklığı  $> 1 \times$  ULN, kadınlarda %13,7, erkeklerde %6,4 iken, plasebo grubunda kadınlarda %10,3, erkeklerde %11,1 olmuştur.

#### Nöroleptik malign sendrom

Brekspiprazol ile birlikte Nöroleptik Malign Sendromu (NMS) olarak adlandırılan potansiyel olarak ölümcül bir semptom kompleksi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Bulantı

Bulantı için, 2 mg - 4 mg brekspiprazol grubundaki insidans, kısa süreli kontrollü çalışmalarda genel olarak %2,3 iken; plasebo grubunda bu oran %2,0'dır; kusma için bu insidanslar brekspiprazol ile tedavi edilen grupta %1,0 iken plasebo grubunda %1,2 idi.

Cinsiyet farklılıkları açısından, kısa süreli çalışmalarda, plasebo alan deneklerde, brekspiprazol ile tedavi edilen deneklerdeki erkeklere kıyasla bulantı (%4,8'e karşı %2,8) ve kusma (%4,6'ya karşı %1,4) görülmüştür; bulantı sıklığı erkeklerde %2,8 iken, kadınlarda %3,2, kusma ise kadınlarda %3,0 iken kadınlarda %2,6'dır (bkz. Bölüm 5.2).

#### Majör Depresif Bozukluk

Plasebo'dan daha sık gözlenen ve 1-3 mg brekspiprazol + ADT uygulanan hastaların en az %2'sinde gözlenen kısa dönem plasebo kontrollü klinik çalışmalarda raporlanan advers reaksiyonlar Tablo 3'de sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar sistem-organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 3- Majör Depresif Bozukluk Endikasyonu İçin  $>$ %2 gözlenen Advers Reaksiyon Tablosu**

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		Nazofarenjit
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		İştah artışı
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>		Anksiyete İnsomni Huzursuzluk
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Akatizi Baş dönmesi Somnolans Tremor
<b>Göz hastalıkları</b>		Bulanık görme

	<b>Çok Yaygın</b>	<b>Yaygın</b>
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>		Kabızlık Ağız kuruluğu
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>		Yorgunluk
<b>Araştırmalar</b>		Kilo artışı

Tablo 4’de yer alan advers reaksiyonlar <%2 gözlenen ve kısa-dönem, plasebo kontrollü MDD ek tedavi klinik çalışmalarında brekspirazol ile plasebo arasındaki fark  $\geq$ %0,5 olan reaksiyonlardır.

**Tablo 4 - <%2 gözlenen ve kısa-dönem, plasebo kontrollü MDD ek tedavi klinik çalışmalarında brekspirazol ile plasebo arasındaki fark  $\geq$ %0,5 olan advers reaksiyonlar**

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	İdrar yolu enfeksiyonu
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	Tansiyon
<b>Göz hastalıkları</b>	Blefarospazm
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	Palpitasyon
<b>Vasküler hastalıkları</b>	Hipertansiyon
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Tükürük hipersekresyonu Diş ağrısı
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	Gece terlemeleri
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	Kas spazmları
<b>Araştırmalar</b>	Kan prolaktin artışı Kan kortizol düşüşü Aspartat aminotransferaz artışı

### **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları**

Ekstrapiramidal bulgular (EPB)

Üç adet 6 haftalık plasebo-kontrollü sabit-doza ve 1 adet 6 haftalık plasebo kontrollü esnek dozlu MDD çalışmalarında brekspirazol uygulanan hastalarda, raporlanan EPB ile ilişkili ADR insidansı, akatizi harici, %5 iken plasebo uygulanan hastalarda %3’dür. Akatizi insidansı ise brekspirazol uygulanan hastalarda %8 iken plasebo uygulanan hastalarda %3’dür.

Kilo alma

Uzun dönem açık etiket MDD çalışmasında başlangıçtan son kontrole kadar kilo değişimi 2,6 kg (N= 2.232)’dir. Son ziyarette vücut ağırlığında  $\geq$ %7 artış olan hasta oranı %22,12 (494/2.232) iken vücut ağırlığında  $\geq$ %7 düşüş olan hasta oranı %3,2 (72/2.232)’dir. Elli ikinci haftada vücut ağırlığında  $\geq$ %7 artış olan hasta oranı %28,2 (286/1.013) iken vücut ağırlığında  $\geq$ %7 düşüş olan hasta oranı %3,7 (37/1.013)’dir. Hastaların %3,8 (84/2.240)’inde olan kilo artışı, tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Klinik Kimyasal Bulgular

Açlık şekeri

Uzun dönem açık etiket MDD çalışmasında, hastaların normal açlık şekere sahip %5,22’si brekspirazol kullanırken normalden yükseğe ve sınır açlık şekere sahip %24,35’i sınırdan yükseğe artış deneyimlemiştir. Uzun dönem MDD çalışmalarında karma hasta grubunda normal ve sınır açlık şekere sahip %9,06’sı yüksek açlık şekeri deneyimlemiştir. Açık etiketli çalışmalarda başlangıçtan son ziyarete kadar ortalama açlık şekeri değişimi 3,53 (2,00) mg/dL’dir.

### Açlık lipid

Uzun dönem açık etiket çalışmalarında brekspirazol alan hastalarda açlık kolesterolünün normalden yükseğe artışı %8,65 (toplam kolesterol), %3,20 (LDL kolesterol) olarak ve normalden düşüğe geçiş ise %13,30 (HDL kolesterol) olarak raporlanmıştır. Normal trigliseridli hastalardan %17,26'sında yükselme ve %0,22'sinde çok yükselme gözlenmiştir. Uzun dönem MDD çalışmalarında karma hasta grubunda normal ve sınır açlık trigliseride sahip %0,61'i yüksek açlık trigliserid deneyimlemiştir. Uzun dönem açık etiketli çalışmalarda başlangıçtan son ziyarete kadar ortalama açlık HDL kolesterol, açlık LDL kolesterol, açlık kolesterol ve açlık trigliserid değişimi sırasıyla -2,13 (-2,00) mg/dL, 1,36 (1,00) mg/dL, 0,05 (0,00) mg/dL ve 11,46 (8,00) mg/dL'dir.

### Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyon

REXULTI'nin güvenliği, REXULTI'nin günlük 2 mg ila 3 mg dozlarında uygulandığı iki 12 haftalık plasebo kontrollü, sabit dozlu klinik çalışmaya katılan Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyon tanılı 503 hastada (51 ila 90 yaş arası) değerlendirildi.

Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyonun tedavisi için geriatrik hastalarda 12 haftalık sabit doz klinik çalışmalar sırasında REXULTI ile ilişkili advers reaksiyonlar (insidans %2 ve plasebodan daha büyük) Tablo 5'te gösterilmiştir.

Advers reaksiyonlar sistem-organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir; çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 5- Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyon nedeniyle REXULTI ile Tedavi Edilen Hastaların  $\geq 2$ 'sinde gözlenen ve plasebodan daha fazla olan Advers Reaksiyonlar**

	<b>Yaygın</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	Nazofarenjit Üriner Sistem Enfeksiyonu
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>	İnsomni
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Baş ağrısı Baş dönmesi Somnolans

### **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları**

#### Ekstrapiramidal bulgular (EPB)

Akatizi hariç, bildirilen EPB ile ilişkili advers reaksiyonların insidansı, REXULTI ile tedavi edilen hastalar için %3, plasebo ile tedavi edilen hastalar için %2 idi. Akatizi olaylarının insidansı, REXULTI ile tedavi edilen hastalar için %1, plasebo ile tedavi edilen hastalar için %0 idi.

Alzheimer hastalığına bağlı demans ile ilişkili ajitasyonda 12 haftalık plasebo kontrollü, sabit dozlu çalışmalarda, veriler EPB için Simpson-Angus Derecelendirme Ölçeği (SAS), akatizi için Barnes Akatizi Derecelendirme Ölçeği (BARS) ve diskinezi için Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIMS) hakkında objektif olarak toplanmıştır. SAS, BARS ve AIMS için REXULTI ile tedavi edilen hastalar için son ziyarete başlangıçtan ortalama değişiklik, plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırılabilir. Normalden anormale geçen hastaların yüzdesi, SAS için plaseboya karşı REXULTI ile tedavi edilen hastalarda daha fazlaydı (%6'ya karşı %2).

## **Kilo alımı**

Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonu olan hastalarda (51 ila 90 yaş arası) yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü sabit dozlu klinik çalışmalarda, vücut ağırlığında  $\geq\%7$  artış (kg) olan hastaların oranı herhangi bir ziyarette brekspiprazole'de  $\%2$  iken plasebo grubunda bu oran  $\%0$ 'dı.

Daha önce 12 hafta boyunca brekspiprazol ile tedavi edilen ve 12 haftalık aktif tedavi uzatma çalışmasına devam eden hastalarda, brekspiprazol ile ilişkili olarak başlangıçtan son ziyarete kadar ağırlıkta (kg) ortalama bir değişiklik olmamıştır. Bu uzatma çalışmasında hastaların  $\%4$ 'ü vücut ağırlığında  $\geq\%7$  artış ve  $\%5$ 'i başlangıçtan son muayeneye kadar vücut ağırlığında  $\geq\%7$  azalma göstermiştir.

## **Klinik Kimya Bulguları**

### ***Açlık Glikozu***

Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonu olan hastalarda (51 ila 90 yaş arası) yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü sabit doz çalışmalarında, açlık glukozunda normalden ( $<100$  mg/dL) yükseğe ( $\geq 126$  mg/dL) veya bozulmuş ( $\geq 100$  ve  $<126$  mg/dL) yükseğe değişen hastaların oranları brekspiprazol ile tedavi edilen hastalarda ( $\%14$ ) ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda ( $\%16$ ) benzerdi.

Daha önce 12 hafta boyunca brekspiprazol ile tedavi edilen ve 12 haftalık aktif tedavi uzatma çalışmasına devam eden hastalardan, başlangıçtaki açlık glukozu normal olan hastaların  $\%15$ 'inde brekspiprazol alırken normal açlık glukozundan ( $<100$  mg/dL) yüksek açlık glukozuna ( $\geq 126$  mg/dL) geçiş yaşanmıştır; Açlık glikozu bozulmuş hastaların  $\%30$ 'unda bozulmuş açlık glikozundan ( $\geq 100$  ve  $<126$  mg/dL) yüksek açlık glikozuna geçiş yaşanmıştır. Toplamda, normal veya bozulmuş açlık glikozu olan hastaların  $\%20$ 'sinde yüksek açlık glikozuna geçiş yaşanmıştır.

### ***Açlık Lipidleri***

Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonu olan hastalarda (55 ila 90 yaş arası) yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü sabit dozlu klinik çalışmalarda toplam kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesteroldeki değişiklikler, brekspiprazol ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdi. Başlangıçtaki trigliseridleri normal olan hastaların  $\%9,8$ 'i yüksek trigliseridlere geçiş yaşadı ve açlık trigliseridleri sınırdan olan hastaların  $\%27,8$ 'i yüksek trigliseridlere geçiş yaşadı. Kombine olarak, normal veya sınırdan açlık trigliseridi olan hastaların  $\%12,4$ 'ü, klinik çalışmalar sırasında yüksek açlık trigliseridlerine geçiş yaşadı.

Daha önce 12 hafta boyunca brekspiprazol ile tedavi edilen ve 12 haftalık aktif tedavi uzatma çalışmasına devam eden hastalardan brekspiprazol alan hastaların  $\%9$ 'u başlangıçtaki açlık toplam kolesterolünde normalden ( $<200$  mg/dL) yükseğe ( $\geq 240$  mg/dL) doğru kaymalar gösterdi ve brekspiprazol alan hastaların  $\%16$ 'sı Brekspiprazol, başlangıçtaki HDL kolesterolünde normalden düşüğe ( $\geq 40$  ila  $<40$  mg/dL) doğru kaymalar gösterdi. Başlangıç trigliseridleri normal olan hastaların  $\%18$ 'inde normalden ( $<150$  mg/dL) yükseğe ( $200$  ila  $<500$  mg/dL) geçişler yaşandı.

## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozdan hemen sonra gastrik yıkama ve emetik ile tedavi faydalı olabilir. Doz aşımı durumunda bir elektrokardiyogram alınmalı ve QT aralığı uzaması mevcutsa kardiyak izleme yapılmalıdır.

Diğer taraftan, doz aşımı yönetimi destekleyici tedaviye, yeterli hava yolu, oksijenasyon ve ventilasyon sürdürülmeli ve semptomların yönetimine odaklanmalıdır. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi izlem ve gözlem devam etmelidir.

2 mg oral brekspiprazol dozunun alınmasından bir saat sonra uygulanan oral aktif kömür ve sorbitol (50 g / 240 mL), sırasıyla brekspiprazol  $C_{maks}$  ve EAA'yı yaklaşık %5 ila %23 ve %31 ila %39 azaltmıştır; bununla birlikte, aktif kömürün, brekspiprazol ile aşırı dozun tedavi edilmesinde terapötik potansiyeli hakkında yeterli bilgi yoktur.

Hemodiyalizin brekspiprazol doz aşımı tedavisindeki etkisi hakkında bilgi bulunmamasına rağmen, hemodiyalizin doz aşımı tedavisinde yararlı olması muhtemel değildir, çünkü brekspiprazol plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, Antipsikotikler, Diğer antipsikotikler  
ATC kodu: N05AX16

##### Etki mekanizması:

Brekspiprazol, atipik bir antipsikotik ajandır. Brekspiprazolün farmakolojisinin, serotonerjik 5-HT<sub>1A</sub> ve dopaminerjik D<sub>2</sub> reseptörlerinde kısmi agonist aktiviteyi serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinde antagonist aktiviteyle benzer düzeyde yüksek reseptör afinitesi (K<sub>i</sub>: 0,1 nM ila 0,5 nM) ile birleştirerek serotonin ve dopamin sistemlerinde modüle edici bir aktivitenin aracılık ettiğine inanılmaktadır. Brekspiprazol ayrıca benzer sub-nanomolar K<sub>i</sub> aralığında (K<sub>i</sub>: 0,2 nM ila 0,6 nM) afinite ile noradrenerjik  $\alpha_{1B/2C}$  reseptörlerinde antagonist aktivite gösterir.

##### Farmakodinamik etkiler:

Genetik varyasyonun brekspiprazole verilen farmakodinamik yanıtlar üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

##### QT Üzerine Etkileri

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda brekspiprazol'ün QT aralığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Genel analizde, brekspiprazol, QT<sub>C</sub> aralığını, terapötik ve supra-terapötik dozları (4 mg / gün; n = 62 veya 12 mg / gün; n = 53) takiben klinik olarak anlamlı ölçüde uzatmamış ve brekspiprazol konsantrasyonları ve QT<sub>C</sub> uzaması arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Kapsamlı QT<sub>C</sub> çalışmasından elde edilen alt grup analizleri, QT<sub>C</sub> uzamasının kadın deneklerde erkeklere göre daha büyük olduğunu göstermiştir. Brekspiprazol 4 mg/gün grubunda, QT<sub>C</sub> aralığında başlangıçtan itibaren plasebo ile ayarlanan maksimum ortalama değişim erkeklerde (n = 48) ve 15.0 ms (%90 GA: 7,7, 22,3) kadınlarda (n = 14) dozlamadan sonra 6 saatte 5,2 ms olmuştur (%90 GA: 1,5, 8,9). Brekspiprazol 12 mg/gün grubunda, QT<sub>C</sub> aralığında taban çizgisinden elde edilen maksimum plasebo-uyarlanmış ortalama değişim, dozlamadan 12 saat sonra erkeklerde (n = 40) 2,9 ms (%90 GA: -1,2, 6,9) ve dozlamadan sonra 24 saatte kadınlarda (n=13) 10.4 ms (%90 GA: 2,7, 18,2) olmuştur.

Çalışmaya katılan kadın denek sayısının erkek denek sayısından az olması nedeniyle kesin sonuçlara varabilmek mümkün olmamaktadır.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

#### Şizofreni

Breksipirazolün şizofreni hastalarının tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği iki çok uluslu ve bir bölgesel (Japonya), 6 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, sabit dozlu klinik çalışma (çalışmalar 1-3), çok uluslu bir 6 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, aktif referans (ketiapin), esnek doz klinik çalışma (çalışma 4) ve birçok uluslu, plasebo kontrollü 52 haftalık bakım deneyi (çalışma 5) ile çalışılmıştır. Çalışmalar 18-65 yaşları arasındaki 2.690 hastayı içermiştir.

1, 2 ve 3 numaralı çalışmalarda breksipirazol, Bölüm 4.2'de açıklandığı üzere 4 gün boyunca 1 mg, ardından 5-7 günlerde 2 mg'a titre edilmiştir. 8. günde, tedavi kollarının bazıları için doz 4 mg'a yükseltilmiştir.

#### Kısa süreli çalışmalar

Üç sabit dozlu, kısa süreli çalışmada (1, 2 ve 3 numaralı çalışmalarda), denekler günde bir kez 2 mg, günde bir kez 4 mg veya plasebo olmak üzere breksipirazole randomize edilmiştir.

Çalışma 4, test duyarlılığı için 2 mg/gün ila 4 mg/gün ve 400 mg ila 800 mg ketiapin uzatılmış salımlı (XR) esnek bir dozda breksipirazolün etkililiğini, güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmiştir. Kısa dönem çalışmalarda, primer etkililik sonlanım noktası, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) toplam puanlarında başkangıç düzeyinden 6 haftaya kadar olan ortalama değişim, pozitif semptomları değerlendirmek için beş faktörden oluşan çok maddeli bir envanter, negatif semptomlar düzensiz düşünceler, kontrolsüz düşmanlık/heyecan ve kaygı/depresyon olarak tanımlanmıştır.

Bir, iki ve dört numaralı çalışmalarda kilit sekonder sonlanım noktası, 7 noktalı bir klinisyenin hastalığın şiddetini değerlendirdiği klinik şizofreninin Klinik Global İzlenimi (CGI-S) olmuştur. CGI-S ayrıca Çalışma 3 ve 5'te sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

Breksipirazolün etkileri ayrıca önceden belirlenmiş birçok sekonder sonlanım noktası boyunca değerlendirilmiştir; şizofreni semptomlarının spesifik yönleri (PANSS Pozitif Abone skoru, PANSS Negatif Abone skoru, PANSS Uyarılmış Bileşen [PEC] puanı, PANSS Marder faktörleri pozitif, negatif, dağınık düşünceler, kontrolsüz düşmanlık/heyecan ve endişe/depresyon faktörleri) (başlangıç değerine kıyasla PANSS toplam puanında% 30 iyileşme veya 1 [çok fazla iyileştirilmiş] veya 2 [çok iyileştirilmiş] CGI-I skoru olarak tanımlanır).

Hem breksipirazol 2 mg/gün hem de 4 mg/gün için çalışma 1'de etkililik gösterilmiştir ve çalışma 2'de sadece breksipirazol 4 mg/gün için ve çalışma 3'te sadece breksipirazol 2 mg/gün için replikasyon yapılmıştır.

Esnek doz çalışmasında 4, 6. haftada, breksipirazol tedavi grubundaki denekler, PANSS toplam puanında plasebo grubundaki deneklerden sayısal olarak daha büyük gelişmelere rağmen, 6. haftadaki fark primer etkililik analizi için istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p = 0,0560) (bkz. Tablo 6). Aynı çalışmada, aktif referans, ketiapin XR, sadece test duyarlılığı için, plasebodan ayrılmış olarak ilave edilmiştir.

**Tablo 6 - Şizofrenide 6 haftalık çalışmalar için primer etkililik sonuçları**

Çalışma	Tedavi grubu	n	Primer etkililik ölçümü: PANSS			
			Ortalama başlangıç düzeyi skoru (SS)	Başlangıç düzeyinden LS ortalama değişim (SH)	LS ortalama fark <sup>a,b</sup> (%95 GA)	p-değeri
1	Brekspiprazol (2 mg/gün)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1,-4,37)	< 0,0001
	Brekspiprazol (4 mg/gün)*	178	94,7 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0,-3,30)	0,0006
	Plasebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,6)	--	--
2	Brekspiprazol (2 mg/gün)	179	96,3 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23,1,07)	0,1448
	Brekspiprazol (4 mg/gün)*	181	94,99 (12,38)	-20 (1,48)	-6,47 (-10,6,-2,35)	0,0022
	Plasebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brekspiprazol (2 mg/gün)*	113	96,55 (19,2)	-14,95 (2)	-7,32 (-13,04,-1,59)	0,0124
	Brekspiprazol (4 mg/gün)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71,2)	0,1959
	Plasebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brekspiprazol (2 mg/gün - 4 mg/gün)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2,0,1)	0,056
	Plasebo	159	98,38 (10,3)	-15,93 (1,49)	--	--

SS: Standart sapma

SH: Standart hata

LS Ortalama: En küçük kareler ortalaması.

GA: Güven aralığı

\*: Tedavi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün

a: Fark (brekspiprazol eksi plasebo), en az karelerde ortalamadan 6. haftada ortalama değişim

b: Bireysel çalışmalar için LS Ortalaması, % 95 GA ve p değerleri, bir MMRM (karışık etkili tekrar ölçüm modeli) analizinden aşağıdaki gibi elde edilmiştir: tesis, tedavi, ziyaret ve ziyaret başına tedavi etkileşiminin, başlangıç düzeyi ile etkileşimle değişkenler olarak sabit etkileri. Yapısal olmayan varyans-kovaryans matris yapısı kullanılmıştır.

Primer istatistiksel analiz, MAR (rastgele kayıp) imitasyonuna sahip bir MMRM modeli kullanılarak yapıldı. Plasebo bazlı çoklu imputasyon (PMI) kullanan bir duyarlılık analizinin sonuçları, primer analizle tutarlı olmuştur.

(Anahtar) sekonder sonuç parametresi ve ek sonlanım noktaları için sonuçlar primer sonlanım noktasını desteklemiştir.

Çalışma 1'de, 6. haftadaki temel sekonder etkililik ölçüsü olan CGI-S'de, plasebo doz gruplarına kıyasla 2 mg/gün ve 4 mg/gün için istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir gelişme gösterilmiştir. Test hiyerarşisi nedeniyle, CGI-S'de hem 2 mg/gün hem de 4 mg/gün için gösterilen daha büyük iyileşme sadece 2, 3 ve 4. çalışmalar için destekleyici olarak kabul edilebilir (bkz. Tablo 7).

**Tablo 7- Şizofrenide 6 haftalık çalışmalar için anahtar sekonder etkililik sonuçları**

Çalışma	Tedavi grubu	n	Anahtar sekonder etkililik ölçüsü: CGI-S			
			Ortalama başlangıç düzeyi skoru (SS)	Başlangıç düzeyinden LS ortalama değişim (SH)	LS ortalama fark <sup>a</sup> (% 95 GA)	p-değeri
1	Breksipirazol (2 mg/gün)*	181	4,9 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56,-0,1)	0,0056
	Breksipirazol (4 mg/gün)*	178	4,81 (0,64)	-1,2 (0,08)	-0,38 (-0,61,-0,15)	0,0012
	Plasebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Breksipirazol (2 mg/gün)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42,0,05)	0,1269
	Breksipirazol (4 mg/gün)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62,-0,15)	0,0015
	Plasebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Breksipirazol (2 mg/gün)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Breksipirazol (4 mg/gün)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48,0,17)	0,3461
	Plasebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Breksipirazol * (2 mg/gün - 4 mg/gün) <sup>b</sup>	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Plasebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

SS: Standart sapma

SH: Standart hata

LS Ortalama: En küçük kareler ortalaması.

GA: Güven aralığı

\*: Tedavi, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün

a: Fark (breksipirazol eksi plasebo), en az karelerde ortalamadan 6. haftada ortalama değişim

b: Ortalama doz 3.5 mg/gün

#### *Etkililik çalışmasının idamesi*

Çalışma 5'te, şizofreni relapsını geciktirmek için zaman gecikmesini değerlendirerek breksipirazolün etkisinin sürdürülmesini değerlendirmek amacıyla, 1 mg/gün - 4 mg/gün breksipirazol ile tedaviye cevap veren şizofreni hastaları üzerinde tasarlanmış uzun süreli bir çalışmadır, bu çalışmada 12-36 hafta boyunca denekler stabilize edilmiştir, ve breksipirazolün stabilizasyon dozu (n = 96) ile tedaviye devam etmek veya 52 hafta boyunca plasebo (n = 104) almak için veya relaps gerçekleşene kadar çift kör olarak randomize edilmişlerdir.

Relaps zamanının primer analizinde, breksipirazol hastalarında plasebo hastalarına göre relaps için anlamlı olarak daha uzun süre gösterilmiştir (p <0,0001). 52. haftada, breksipirazol (%13,5), plaseboya (%38,5) kıyasla relaps riskini %71 azaltmıştır. Stabilizasyon sırasında, breksipirazol klinik semptomu (PANSS, CGI-S ve CGI-I [ANCOVA (Kovaryans Analizi)

LOCF (Yapılan Son Gözlem)] tarafından değerlendirildiği şekilde) ve işleyişini (Fonksiyonel Global Değerlendirme (GAF) [ANCOVA LOCF] tarafından değerlendirildiği şekilde) iyileştirmiştir. Bu gelişmeler, brekspiprazol hastalarında 52 haftalık çift kör idame fazı boyunca sürdürülürken, plaseboya randomize edilen hastalar PANSS, CGI-S ve CGI-I ve GAF skorlarında bozulma göstermiştir [ANCOVA LOCF]. Brekspiprazol plasebo ile karşılaştırıldığında semptom kontrolü ve işleyişini sürdürmüştür.

#### Majör Depresif Bozuklukta Kısa Süreli Ekleme Tedavisi

REXULTI'nin MDD için antidepresan tedaviye ilave tedavi olarak etkisi 4 adet faz 3, 6 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir: 3 adet sabit-doza deneme (331-10-228, 331-10-227, 331-13-214) ve 1 adet aktif referanslı esnek-doza deneme (331-12-282). Bu çalışmalar Tablo 8'da Deneme 6, 7, 8 ve 9 olarak referans edilmiştir.

Bu çalışmalarda yer alan yetişkin hastalar anksiyete semptomları olsun veya olmasın, MDD için DSM-IV-TR kriterini karşılamışlardır ve mevcut bölümde önceki 1-3 antidepresan tedavinin (hasta tarafından bildirildi) ve denemeler sırasında 8-10 hafta boyunca prospektif antidepresan tedaviye (esitolpram, fluoksetin, kontrollü serbest bırakılan paroksetin, sertraline, duloksetin veya uzatılmış salımlı venlafaksin) yetersiz yanıt göstermişlerdir. Çalışma 6 ve 7'de prospektif antidepresan tedaviye yetersiz yanıt, Hamilton Depresyon ölçeğinde (HAMD-17) başlangıca göre <math><50\%</math> iyileşme, HAMD-17 değeri  $\geq 14$  ve 8. haftada Klinik Global Etki (CGI-I)  $\geq 3$  olarak tanımlanmıştır. Rastgele seçilen hastaların prospektif antidepresan tedaviye yetersiz yanıt verdiğinden emin olmak için Çalışma 6 ve 7 sırasında bu tanımlama aşağıdaki gibi düzeltilmiştir:

HAMD-17 değerinde başlangıca göre <math><50\%</math> iyileşme, 8. haftada HAMD-17 değeri  $\geq 14$ , CGI-I  $\geq 3$  ve 2, 4, 6 ve 8. haftalarda (ve 10. hafta, var ise) Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) Toplam Değerinde başlangıca göre <math><50\%</math> iyileşme görülmüştür. Prospektif antidepresan tedaviye yetersiz yanıtın bu tanımı, Çalışma 8'de uygulanmıştır. Çalışma 6 ve 7'de yer alan hastaların yaklaşık %6'sı harici, kısa süreli klinik çalışma 6, 7 ve 8'de randomize edilen tüm hastalar prospektif antidepresan tedaviye yetersiz yanıt olarak tanımlanmışlardır.

Çalışma 9'da, HAMD-17 uygulanmadığından, prospektif antidepresan tedavinin sonunda HAMD-17 değeri  $\geq 14$  yerine MADRS toplam değeri  $\geq 18$  kullanılmıştır.

Herbir çalışma süresince hastalar aynı antidepresan tedavisinde bırakılmıştır. 1. hafta süresince tüm hastalar, 0,5 mg/gün olan başlangıç tedavisinde REXULTI sabit dozunda randomize edilmiştir (Çalışma 6, 7 ve 8). Tüm doz gruplarında 2. hafta süresince REXULTI dozu 1 mg/gün'e artırılır ve atanan tedavi doğrultusunda 3. hafta sonrasında doz ya 1 mg/gün olarak sabitlenir veya 3 mg/gün'e (Çalışma 7) artırılır veya 2 mg/gün'e (Çalışma 6 ve 8) artırılır. Kalan 4 hafta süresince doz, atanan doza sabitlenir. Esnek doz çalışmasında (Çalışma 9), 1. hafta süresince hastalar REXULTI başlangıç tedavisi 1mg/gün olarak randomize edilir ve 2. hafta süresince hedef doz olan 2 mg/gün'e artırılır. Çalışma 9'da, dozun 3 mg/gün'e artırılması kararı alınmadığı sürece hastalar 2 mg/gün dozunda bırakılır.

Montgomery Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADRS) Toplam Skorunda temel düzey (randomizasyon)dan 6. haftaya ortalama değişiklik, tüm çalışmalardaki birincil etkililik sonlanım noktasıdır; depresif semptomatoloji derecesini (belirgin üzüntü, raporlanmış üzüntü, iç tansiyon, uyku azalması, iştah azalması, konsantrasyon zorluğu, halsizlik, isteksizlik, karamsar düşünceler ve intihar düşünceleri) belirlemede 10 adet klinik değerlendirme ölçeğidir. Herbiri 0'dan (normal/semptom yok) 6'ya (şiddetli semptomlar) kadar değerlendirilir ve toplam skor için aralık 0-60 arasındadır.

İkincil araç ise herbirinin 0'dan (bozunma yok) 10'a (aşırı bozunma) kadar hesaplandığı işlevin 3 tanımının (iş/okul, sosyal hayat ve aile hayatı) değerlendirilmesi için 3 adet öz-değerlendirme Sheehan Disabilite Ölçeği (SDS)'dir.

**Tablo 8- Majör Depresif Bozuklukta İlave Tedavisine REXULTI'nin Etkisini Destekleyici Klinik Çalışmalar**

Çalışma	Dizayn <sup>a</sup>	Oral Doz	Denek Sayısı (N) <sup>b</sup> Cinsiyet [Erkek/Kadın (M/F)] <sup>b</sup>	Yaş Ortalama (SD) <sup>b</sup>
331-10-228 (Deneme 6)	Faz A (8 hafta): Tek-kör plasebo +ADT Faz B (6 hafta): Çift-kör, plasebo-kontrollü + ADT	2 mg/gün Breks+ADT	N=187 (58E/129K)	44,1 (11,6)
		Plasebo+ADT	N=191 (54E/137K)	45,2 (11,3)
331-10-227 (Deneme 7)	Çift-kör, plasebo-kontrollü + ADT	1 mg/gün Breks+ADT	N=225 (67E/158K)	45,7 (11,6)
		3 mg/gün Breks+ADT	N=226 (71E/155K)	44,6 (11,2)
		Plasebo+ADT	N=218 (75E/143K)	46,6 (11,1)
331-13-214 (Deneme 8)		2 mg/gün Breks+ADT	N=191 (45E/146K)	43,2 (12,6)
		Plasebo+ADT	N=202 (58E/144K)	42,7 (12,5)
331-12-282 (Deneme 9)	Faz A (8-10 hafta): Çift-kör plasebo +ADT Faz B (6 hafta): Çift-kör, plasebo-kontrollü ve aktif-refere + ADT	2 - 3 mg/gün Breks+ADT	N=191 (68E/123K)	43,8 (11,5)
		Plasebo+ADT	N=205 (56E/149K)	41,8 (11,7)

Breks: Brekspirazol; ADT: antidepresan; SD: standart sapma

<sup>a</sup>: 8-10 haftalık tek- veya çift-kör plasebo + ADT (Faz A), takibinde 6 haftalık çift-kör randomizasyon fazından oluşan ve mevcut depresif episod sırasında ADT tedavisinin 1-3 kursuna retrospektif hata gerektiren 14-16 haftalık denemelerdir.

<sup>b</sup>: Faz B sırasında en az bir doz çalışma tedavisi alan ve randomizasyon ziyaretinde ve en az bir randomizasyon sonrası ziyaretinde MADRS Toplam Skoru alan randomize edilmiş deneklerin demografik karakteristikleri (Faz B).

### Çalışma Sonuçları

Çalışma 6-9'de yer alan randomize hastalarda mevcut majör depresyonun ortalama süresi 12 ile 18 ay arasında değişiklik göstermiştir ve çalışmalar sırasında 8-10 haftalık prospektif antidepresan tedavisinden önce hastaların çoğunda (yaklaşık %79-%84) bir önceki antidepresan tedaviye yetersiz yanıt raporlanmıştır. 8-10 haftalık prospektif antidepresan tedavisi sonrasında, randomizasyondaki ortalama MADRS Toplam Değeri, 25 ila 27 arasındadır. Randomizasyondaki ortalama SDS değeri 5,6 ila 6,3 arasındadır.

Çalışma 6, 8 ve 9'da plasebo + ADT (p<0,05)'ye kıyasla REXULTI (2 mg/gün veya 2-3 mg/gün) + ADT'li MADRS Toplam Skoru ortalaması daha iyi gelişme göstermiştir. 2 mg/gün'den daha yüksek dozlarda ilave yarar görülmemiştir (Tablo 9). Çalışma 9'da, hastaların

çoğu 2 mg/gün dozluk REXULTI ile tedavi edilmiştir ve sonlanım noktasında REXULTI ortalama günlük dozu 2,2 mg/gün'dür.

**Tablo 9- Majör Depresif Bozuklukta İlave Tedavi için Çalışma 6, 7, 8 ve 9'da REXULTI'nin Primer Etkililik Sonuçları (MADRS) Özeti**

Deneme Tedavi Grubu	N	Faz A	Faz B	Plaseboya Karşı Tedavi Karşılaştırması		
		Baseline Sonu	Ortalama Değişiklik Sonu	LSMD <sup>b</sup>	%95 CI <sup>a</sup>	P-değeri <sup>a</sup>
		Ortalama (SD)	LS Ortalama (SE) <sup>a</sup>			
<b>Deneme 6<sup>c</sup></b>						
2 mg Breks+ADT	187	26,61 (5,79)	-8,27 (0,61)	-3,12	(-4,7, -1,54)	0,0001
Plasebo+ADT	191	27,14 (5,6)	-5,15 (0,63)	-	-	-
<b>Deneme 7<sup>c</sup></b>						
1 mg Breks+ADT	225	26,69 (5,61)	-7,65 (0,5)	-1,19	(-2,58, 0,20)	0,0925
3 mg Breks+ADT	226	26,31 (5,24)	-7,98 (0,51)	-1,52	(-2,92, -0,13)	0,0327
Plasebo+ADT	218	26,23 (5,27)	-6,45 (0,51)	-	-	-
<b>Deneme 8</b>						
2 mg Breks+ADT	191	27,05 (5,67)	-10,4 (0,63)	-2,30	(-3,97, -0,62)	0,0074
Plasebo+ADT	202	26,20 (6,2)	-8,07 (0,61)	-	-	-
<b>Deneme 9</b>						
2-3 mg Breks+ADT	191	25,28 (5,02)	-6,04 (0,43)	-1,48	(-2,56, -0,39)	0,0078
Plasebo+ADT	205	25,39 (5,19)	-4,57 (0,41)	-	-	-

ADT: Antidepresan

Not: Temel düzey, randomizasyon öncesi 8. hafta veya 10. hafta ölçümüne eşittir.

<sup>a</sup>: Faz A (8. Hafta) sonunda MADRS Toplam Skorundaki baselineda değişken olarak tedavi, tesis, ziyaret, ziyaretle tedavi ve ziyaretle temel düzey etkileşimli model terimlerle MMRM. Tanımlanmayan değişken kullanılmıştır. Çalışma 7'de 2 dozun testi için Tip 1 hatasını kontrol etmek amacıyla brekspirazol – plasebo tedavisi farkı sadece 2 p-değeri <0,05 veya küçük p-değeri <0,025 olduğunda istatistik olarak anlamlıdır.

<sup>b</sup>: LSMD, brekspirazol ve plasebo LS ortalamalarının farkıdır.

<sup>c</sup>: Çalışma 6 ve 7 için primer analiz popülasyonları sonuçları mevcuttur ve prospektif antidepresan tedavinin 8 haftalık döneminde yetersin cevap gerektiren, yetersiz cevabın revize tanımlama öncesinde randomize edilen hastaların %6'sını içerir.

Çalışma 6'da ortalama SDS değeri REXULTI (2 mg/gün) + ADT'de, plasebo + ADT (p<0,05)'den daha iyi gelişme göstermiştir.

#### Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyon

Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyonun tedavisinde REXULTI etkinliği, 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, sabit dozlu iki çalışmada gösterilmiştir (Çalışma 10, NCT01862640 ve Çalışma 11, NCT03548584). Bu çalışmalarda, hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- NINCDS-ADRDA kriterlerine göre olası Alzheimer hastalığı tanısı almış olmak,

- Mini Zihinsel Durum Sınavı (MMSE) puanı  $\geq 5$  ve  $\leq 22$  ve NPI /NPI-NH'nin ajitasyon/saldırıcılık maddesine göre toplam  $\geq 4$  puan,
- Diğer faktörler hariç tutulduktan sonra, farmakoterapi kullanımını garanti altına almak için giriş sırasında yeterli ajitasyon davranışları sergilemek.

#### Hastalar:

- Çalışma 10, günde bir kez REXULTI 1 mg, günde bir kez REXULTI 2 mg veya plasebodan oluşan oral dozaja randomize edilmiştir. Her iki REXULTI grubundaki hastalar yaklaşık üç gün boyunca günde bir kez 0,25 mg ile başladı, ardından yaklaşık 12 gün boyunca günde bir kez 0,5 mg aldı. Daha sonra, 1 mg grubundaki hastalar 12 haftalık çalışmanın geri kalanı boyunca günde bir kez 1 mg aldı ve 2 mg grubundaki hastalar yaklaşık iki hafta boyunca günde bir kez 1 mg aldı ve ardından çalışmanın geri kalanında 2 mg aldı.
- Çalışma 11, günde bir kez REXULTI 2 mg veya 3 mg oral dozuna (kombine tedavi kolu) veya plaseboya randomize edilmiştir. Her iki REXULTI grubundaki hastalar 7 gün boyunca günde bir kez 0,5 mg ile başladı, ardından 7 gün boyunca günde bir kez 1 mg ve ardından 14 gün boyunca günde bir kez 2 mg aldı. Daha sonra, 2 mg grubundaki hastalar, 12 haftalık çalışmanın geri kalanı boyunca günde bir kez 2 mg aldı ve 3 mg grubundaki hastalar, çalışmanın geri kalanında günde bir kez 3 mg aldı.

Çalışma 10, yaş ortalaması 74 olan ve yaş aralığı 51 ile 90 arasında değişen 433 hastayı içeriyordu; %45'i erkekti; %96, %3 ve %1'i sırasıyla Beyaz, Siyah veya Afrikalı Amerikalı ve Asyalıydı; ve sırasıyla %16 ve %83'ü Latin/Hispanik idi ve Latin/Hispanik değildi. Çalışma 11'de yaş ortalaması 74 olan ve yaş aralığı 56 ile 90 arasında değişen 345 hasta yer aldı; %44'ü erkekti; %95, %4 ve %1'i sırasıyla Beyaz, Siyah veya Afrikalı Amerikalı ve Asyalıydı; ve sırasıyla %31 ve %69'u Latin/Hispanik idi ve Latin/Hispanik değildi.

Bu iki çalışmadaki birincil etkililik son noktası, 12. haftadaki Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri toplam (CMAI) skorunda başlangıca göre değişiklikti. CMAI, bakım verenin girdisine dayanarak yaşlı hastalarda ajite davranışların ortaya çıkma sıklığını değerlendiren, 29 maddeden oluşan, klinisyen tarafından derecelendirilen bir anketir. CMAI ölçeğinden üç spesifik faktör türetilir: 1) Agresif Davranış (örneğin, çılglık atmak, bir şeyler fırlatmak, küfür etmek / sözlü saldırıcılık, tekmelemek, itmek, kendine veya başkalarına zarar vermek); 2) Fiziksel Olarak Saldırıcılık Olmayan Davranış (örneğin, tekrarlayan davranışlar, genel huzursuzluk, tempo); ve 3) Sözlü Olarak Ajite Edilmiş Davranış (örneğin, şikayet etmek, tekrarlayan sorular, sürekli dikkat talepleri). Her CMAI davranışı 1 (asla) ila 7 (çok sık ajite edilen davranışlar) arasında bir ölçekte derecelendirilmiştir; toplam CMAI puanları 29 (en iyi) ile 203 (en kötü) arasında değişmektedir. Skorun azalması yönünde bir değişiklik iyileşmeyi gösterir.

Deneme 10'da, REXULTI 2 mg grubundaki hastalar, 12. haftada plasebo grubundaki hastalara kıyasla toplam CMAI skorlarında iyileşme gösterdi. Deneme 11'de, REXULTI 2 mg / 3 mg grubundaki hastalar, 12. haftada plasebo grubundaki hastalara kıyasla toplam CMAI skorlarında iyileşme gösterdi.

Tablo 10 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi, 2 mg / veya 3 mg REXULTI grubunda 12 hafta sonra toplam CMAI skorunda başlangıçtan ortalama değişiklik, plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündü. 1 mg REXULTI grubu, bu hasta popülasyonundaki toplam CMAI skorunda plasebo grubundan başlangıçta anlamlı derecede daha büyük ortalama değişiklikler göstermedi. Günde bir kez 1 mg REXULTI dozu onaylanmamıştır ve Alzheimer hastalığına bağlı demans ilişkili ajitasyonun tedavisi için önerilmez.

**Tablo 10- Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyonu Olan Hastalarda CMAI Toplam Puanında \* 12. Haftada Başlangıç Düzeyinden Değişim (Çalışma 10 ve Çalışma 11)**

Çalışma	Tedavi Grubu	N	Ortalama Başlangıç Skoru (SS)	Başlangıç düzeyinden LS ortalama değişim (SH)	Plasebo çıkarılmış Fark <sup>†</sup> (95% GA)
10	REXULTI 1 mg/gün	134	70,5 (16,0)	-17,6 (1,3)	0,2 (-3,4, 3,9)
	REXULTI 2 mg/gün <sup>‡</sup>	138	71,0 (16,6)	-21,6 (1,3)	-3,8 (-7,4, -0,2)
	Plasebo	131	72,2 (17,9)	-17,8 (1,3)	—
11	REXULTI 2 mg/gün veya 3 mg/gün <sup>‡</sup>	225	80,6 (16,6)	-22,6 (1,1)	-5,3 (-8,8, -1,9)
	Plasebo	116	79,2 (17,5)	-17,3 (1,4)	—

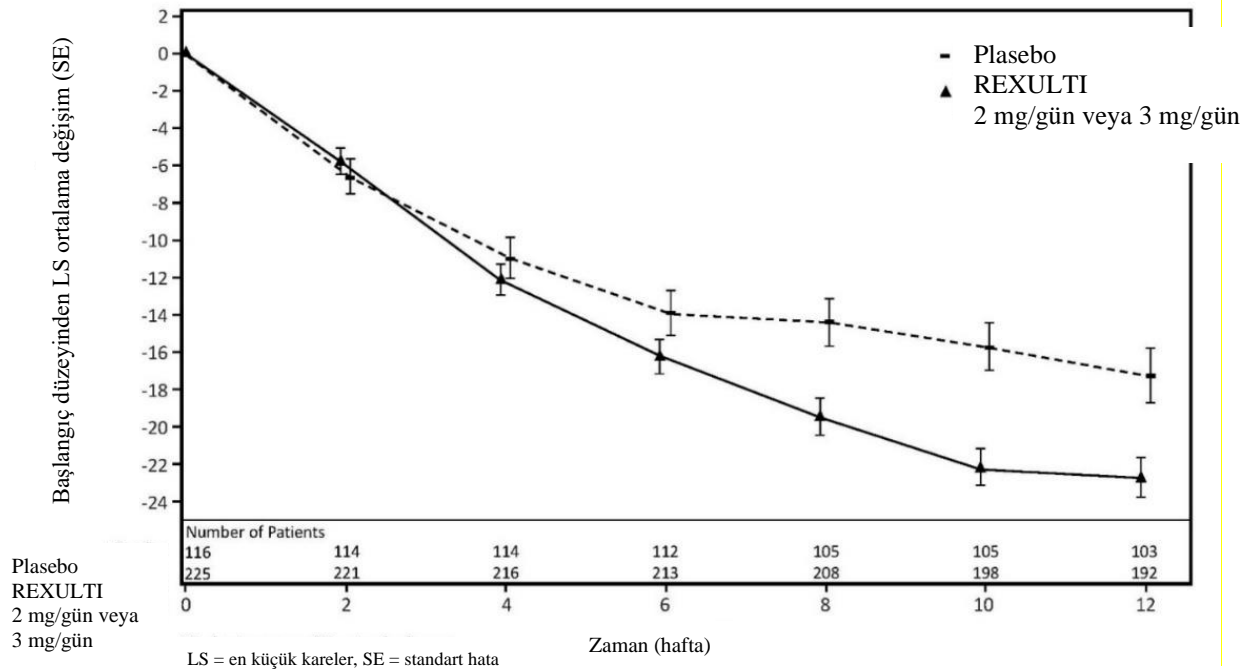
SS: standart sapma; SH: standart hata; LS Mean: En küçük kareler ortalaması; GA: Güven aralığı

\*CMAI alt ölçek yanıtının büyüklüğünü ve yönünü incelemek için yapılan ek bir analizde, Faktör 1 (agresif davranış), Faktör 2 (fiziksel olarak saldırgan olmayan davranış) ve Faktör 3 (sözel ajitasyon) puanları, CMAI toplam puanını aşırı derecede etkileyen tek bir faktör olmadan aynı yönde eğilim göstermiştir.

<sup>†</sup>En küçük karelerdeki fark (ilaç eksi plasebo), başlangıç düzeyinden değişimi gösterir.

<sup>‡</sup>Dozajlar plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür.

**Şekil 1: Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans İlişkili Ajitasyonu Olan Hastalarda Çalışma Haftasına Göre Toplam CMAI Skorunda Başlangıç Düzeyinden Değişim (Çalışma 11)**



## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Breksipirazol tablet uygulamasından sonra, en yüksek plazma konsantrasyonları tekli doz uygulamalarından 4 saat sonra ortaya çıkar; tablet formülasyonunun mutlak oral biyoyararlanımı %95,1'dir. Breksipirazol sabit durum konsantrasyonları, dozlamamanın 10-12 gününde elde edilir. 4 mg'lık bir breksipirazol tabletin standart olarak yüksek yağlı bir yemekle birlikte verilmesi, breksipirazolün  $C_{maks}$  veya EAA'sını önemli ölçüde etkilememiştir. Tekli ve çoklu günde bir kez doz uygulamasından sonra, breksipirazol maruziyeti ( $C_{maks}$  ve EAA) uygulanan doz ile orantılı olarak artar. *In vitro* çalışmalara dayanarak, breksipirazol, ne bir substrat ne de Çoklu İlaç Direnci (MDR1) (P-gp) ve BCRP gibi bir atım transportör inhibitörü değildir.

#### Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben breksipirazolün dağılım hacmi yüksektir (1,56 L/kg  $\pm$  0,418 L/kg), bu da ekstrasvasküler dağılımı gösterir. Breksipirazol, plazmada (%99'dan fazla) serum albümin ve  $\alpha$ -asit glikoproteine yüksek oranda protein bağlıdır ve protein bağlanması böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. *In vitro* çalışmaların sonuçlarına dayanarak breksipirazol protein bağlanması warfarin, diazepam ve digitoksinle etkilenmez.

#### Biyotransformasyon:

Rekombinant insan sitokrom P450'nin kullanıldığı *in vitro* metabolizma çalışmalarına dayanarak, breksipirazolün metabolizmasına esas olarak oksidatif metabolitlerin oluşumuna yol açan CYP3A4 ve CYP2D6 aracılık ettiği gösterilmiştir. *In vitro* verilere göre, breksipirazol, CYP450 izozimlerinin inhibisyonunu çok az göstermiştir veya hiç göstermemiştir. *In vivo*, breksipirazol'ün metabolizmasına esas olarak CYP3A4 ve CYP2D6, plazma maruziyetinin %10'undan fazlası ile plazmada bulunan tek metabolit DM-3411 ile oksidatif metabolitlerin oluşumuna aracılık eder.

Kararlı haldeki DM-3411, plazma içindeki breksipirazol maruziyetinin (EAA) %23,1-%47,7'sini temsil eder. *In vivo* prelinik çalışmalarında breksipirazolün klinik olarak ilgili plazma maruziyetlerinde, DM-3411 beyin maruziyetlerinin tespit limitinin altında olduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenle, DM-3411'in breksipirazolün terapötik etkilerine katkıda bulunmadığı düşünülmektedir.

#### Eliminasyon:

Tek bir oral [ $^{14}$ C] etiketli breksipirazol dozunu takiben, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık olarak %24,6'sı ve %46'sı idrar ve dışkıda geri kazanılmıştır. Değişmeyen breksipirazolün %1'inden azı idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %14'ü dışkıda değişmeden geri kazanılır. Günde bir kez uygulamadan sonra breksipirazol tabletin belirgin oral klirensi 19,8 ( $\pm$  11,4) mL/s/kg'dır. Günde birden fazla kez breksipirazol uygulamasından sonra, breksipirazolün ve ana metaboliti DM-3411'in terminal eliminasyon yarı ömrü sırasıyla 91,4 saat ve 85,7 saattir.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Breksipirazolün farmakokinetiği, günde bir kez uygulama kullanılarak tek dozdan (0,2 mg-8 mg) ve çoklu dozdan (0,5 mg-4 mg) sonra doz orantılı ve zamanla değişmezdir.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Yaş:

Breksipirazolün (2 mg) tekli doz uygulamasından sonra, yaşlı denekler (65 yaşından büyük), yetişkin deneklere kıyasla (18-45 yaş) benzeri breksipirazol sistemik maruziyeti ( $C_{maks}$  ve EAA) göstermiştir (bkz. Bölümler 4.2 ve 4.4).

Cinsiyet:

Nüfus farmakokinetik değerlendirmesinde cinsiyet, istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak belirlenmiştir. Kadınlarda brekspiprazol maruziyetinin (EAA) erkeklere göre %25 daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

İrk:

Spesifik farmakokinetik bir çalışma yapılmamasına rağmen, popülasyon farmakokinetik değerlendirmesinde, brekspiprazolün farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı ırkla ilişkili farklılıkların kanıtı bulunmamıştır.

CYP2D6 genotip:

Popülasyon farmakokinetik değerlendirmesi, CYP2D6 zayıf metabolizörlerin, geniş metabolizörlere kıyasla brekspiprazol maruziyet oranlarının %47 daha yüksek olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Sigara kullanımı:

İnsan karaciğer enzimlerini *in vitro* kullanan çalışmalar temelinde, brekspiprazol, CYP1A2 için bir substrat değildir; bu nedenle, sigara içmenin brekspiprazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (CL<sub>cr</sub> <30 mL / dak) olan deneklerde (n=10), oral brekspiprazolün EAA değeri (3 mg tek doz), sağlıklı deneklere kıyasla %68 artarken, C<sub>maks</sub> değeri değişmemiştir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klirensi CL<sub>cr</sub> <60 mL/dakika), önerilen maksimum doz günde bir kez 3 mg'a düşürülür (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Değişik derecelerde karaciğer yetmezliği olan deneklerde (n = 22) (Child-Pugh Sınıf A, B ve C), oral brekspiprazolün EAA'sı (2 mg tek doz), eşleşmiş sağlıklı deneklere kıyasla, hafif karaciğer yetmezliğinde %24 artarken, orta derecede karaciğer yetmezliğinde %60 artmış ve ciddi karaciğer yetmezliğinde değişmemiştir. Orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar için (Child-Pugh Sınıf B ve C) önerilen maksimum doz günde bir kez 3 mg'a düşürülür (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon: Brekspiprazolün 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Sıçan ve maymunlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlemlenen etkiler, esas olarak, brekspiprazolün aşırı farmakolojik aktivitesi ile ilgilidir. Hem dişi hem de erkek sıçanlarda ve maymunda, 4 mg/gün Maksimum Önerilen İnsan Dozunda (MRHD) EAA 0-24 saate dayalı hiçbir güvenlik payı elde edilememiştir.

#### Kardiyovasküler toksisite

Oral uygulamanın ardından, brekspiprazol, bilinçli erkek köpeklerde yapılan güvenlik farmakoloji çalışmasında, erkek ve dişi maymunlarda yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında ve erkek ve dişi köpeklerde yapılan juvenil toksisite çalışmasında kan basıncını düşürmüş ve QT aralığını uzatmıştır. Brekspiprazolün kan basıncını düşürme üzerindeki etkisi, periferik kan damarlarında beklenen  $\alpha_1$ -adrenoseptör blokajına atfedilebilir.

### Genotoksisite, karsinojenisite

Breksipirazol, klinik olarak ilgili maruziyetler kullanarak hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir. Oral olarak uygulanan breksipirazol, hem erkek hem de dişi sıçanlarda ve erkek farelerde 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında, önerilen Maksimum İnsan Dozunun sırasıyla 4,4 katına ve 3,1 katına kadar maruziyetlerde tümör insidansını artırmamıştır. Dişi farelerde, benzer veya daha düşük klinik olarak anlamlı maruziyetlerde meme bezi adenokarsinomu ve adeno-skuamöz karsinom ile hipofiz bezinin pars distalis adenomu insidansında artış gözlenmiştir: bu prolaktin aracılı endokrin tümörler, kemirgenlerde diğer antipsikotiklerle de gözlenmiş olup bu durumun klinik önemi bilinmemektedir.

### Üreme toksisitesi

Oral uygulamanın ardından, breksipirazol, erkek sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir, fakat uzun süren diestrus ve MRHD'de klinik olarak elde edilenlere benzer veya daha düşük maruziyet seviyelerinde dişi sıçanlarda doğurganlığı azaltmıştır. MRHD'deki klinik maruziyetin 4,1 katında belirgin artmış pre-implantasyon kayıpları gözlenmiştir. Embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmalarında, breksipirazol, MRHD'de klinik olarak elde edilen maruziyet seviyelerine kadar oral yolla tedavi edilen sıçanlarda (hamile olmayan sıçanlardaki verilere dayanarak) teratojen değildir.

Tavşanda, MRHD'de klinik maruziyetin yaklaşık 16,5 katına karşılık gelen maternal toksik breksipirazol oral dozda 2 yavru lamada 3 fetüste vertebral malformasyonlar görüldü.

Sıçanlarda doğum öncesi/sonrası gelişimsel toksisite çalışmasında, oral yoldan uygulanan maternal olarak toksik breksipirazol dozlarında gecikmiş büyüme, fiziksel gelişme ve yavruların yaşama kabiliyetinde bozulma gözlenmiştir.

Gebe sıçanlarda oral yoldan uygulamanın ardından, breksipirazolün fetüs ve süte geçişi, genellikle maternal kanda görülen seviyelerle karşılaştırılabilir konsantrasyonlarda gösterilmiştir.

### Çevresel risk değerlendirme

Breksipirazol çevrede çok kalıcıdır ve biyobirikim gösterir. Ancak çevre için toksik değildir. Toprakta yetişen (tarımsal) besin zincirinde birikmesi sorun yaratabilir (bkz. Bölüm 6.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Düşük yoğunluklu hidroksipropil selüloz

Hidroksipropil selüloz

Magnezyum stearat

Opadry 03A400000 Purple\*

\*Opadry 03A400000 Purple içeriği: hipromelloz 2910 (6cP), talk, titanyum dioksit, kırmızı demir oksit, ferrosferrik oksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Al folyo blisterde ve 28 adet

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Otsuka Pharmaceutical Co.Ltd/Japonya lisansıya

Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4

34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/368

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

13/12/2024