KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Brekspiprazol 4 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 44,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.
Beyaz renkli, yuvarlak, yüzeyden konveks, eğik kenarlı, bir yüzünde "BRX" ve "4" yazılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
REXULTI, yetişkin hastalarda şizofreni tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
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.

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 düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği: Orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar (Child-Pugh skoru ≥7) için önerilen maksimum doz şizofreni hastaları için günde bir kez 3 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

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**
CYP2D6 zayıf metabolizörleri	
Bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörleri	Önerilen dozun yarısı uygulanır
Ciddi/orta CYP3A4 inhibitörlerini alan bilinen CYP2D6 zayıf metabolizörleri	Önerilen dozun çeyreği uygulanır
CYP2D6 inhibitörleri ve/veya CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar	
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

- “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 arttırılması gerekir. Sonrasında klinik yanıta göre ileri doz ayarlamaları gerekir; önerilen günlük dozun maksimum üç katına kadar artttırılabilir. 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 kullanan 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, miyoglobinüri (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.

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, antikolinerjik 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 ilgili 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 kalıtımsal 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 (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir ve klaritromisin) ile birlikte uygulandığında brekspiprazol dozunun yarıya kadar azaltılarak doz ayarlaması yapılması önerilir.

CYP3A4 indükleyiciler
Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisinin (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_{maks}'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:
Brekspiprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin 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 kullanımı hamilelikte önerilmez.

Laktasyon dönemi:
Brekspiprazolün veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, sıçanlarda brekspiprazolün veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğan 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 yeteneği / Fertilite:
Brekspiprazolün üreme üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar kadınlarda fertilitenin azaldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Brekspiprazol, 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
Güvenlik profili özeti
En sık gözlenen advers reaksiyonlar (ADR'ler); akatizi (%5,6) ve kilo alımı (%3,9) olmuştur.

Advers Reaksiyon Tablosu
Brekspiprazol tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tabloda verilen advers reaksiyonlar kısa süreli plasebo kontrollü Faz 2 ve 3 klinik çalışmalar sonrası raporlanmıştır.

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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-Şizofreni Endikasyonu İçin Advers Reaksiyon Tablosu

	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Döküntü	Anjiyoödem Ürtiker Yüz şişmesi	

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

	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Bilinmiyor
Araştırmalar	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)

Brekspiprazol 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, brekspiprazol ile tedavi edilen hastalarda akatizi için bir doz-yanıt ilişkisinin daha yüksek dozlarla artan bir sıklıkta olduğu görülmektedir. Akatizi insidansı, brekspiprazol 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 brekspiprazol 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 brekspiprazol 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

Brekspiprazol 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. Brekspiprazolün 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 ≥ %7 artış) olan deneklerin yüzdesi, brekspiprazol 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 ≥%7 artış) herhangi bir ziyarette %20,7 gözlenmiştir ve hastaların %0,4'ü kilo alımı nedeniyle tedaviyi kesmiştir. Başlangıca göre ≥%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 x 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).

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: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_{1A} ve dopaminerjik D_2 reseptörlerinde kısmi agonist aktiviteyi serotonerjik 5-HT_{2A} reseptörlerinde antagonist aktiviteyle benzer düzeyde yüksek reseptör afinitesi (Ki: 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 Ki aralığında (Ki: 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_C 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_C uzaması arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Kapsamlı QT_C çalışmasından elde edilen alt grup analizleri, QT_C uzamasının kadın deneklerde erkeklere göre daha büyük olduğunu göstermiştir. Brekspiprazol 4 mg/gün grubunda, QT_C 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_C 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
Brekspiprazolün 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 brekspiprazol, 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 brekspiprazole 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 brekspiprazolün 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.

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

Esnek doz çalışmasında 4, 6. haftada, brekspiprazol 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 3). Aynı çalışmada, aktif referans, ketiapin XR, sadece test duyarlılığı için, plasebodan ayrılmış olarak ilave edilmiştir.

Tablo 3- Şizofrenide 6 haftalık çalışmalar için primer etkililik sonuçları

Çalışma	Tedavi grubu	n	Primer etkinlik ölçümü: PANSS			
			Ortalama başlangıç düzeyi skoru (SS)	Başlangıç düzeyinden LS ortalama değişim (SH)	LS ortalama fark[a,b] (%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	109	96.,39	-11.,49	-3.,86	0.,1959

	(4 mg/gün)		(15.73)	(2.10)	(-9-,71,2)	
	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, vizit ve vizit 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 4).

Tablo 4 - 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 farkᵃ (% 95 GA)**	**p-değeri**
1	Brekspiprazol (2 mg/gün)*	181	4-,9 (0-,64)	-1-,15 (0-,08)	-0-,33 (-0-,56,-0-,1)	0-,0056
	Brekspiprazol (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	Brekspiprazol (2 mg/gün)	180	4-,96 (0-,65)	-0-,99 (0-,09)	-0-,19 (-0-,42,0-,05)	0-,1269
	Brekspiprazol (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-,81	--	--

			(0-,61)	(0-,09)		
3	Brekspiprazol (2 mg/gün)*	113	4-,80 (0-,78)	-0-,84 (0-,11)	-0-,35 (-0-,67, -0-,03)	0-,0308
	Brekspiprazol (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	Brekspiprazol * (2 mg/gün - 4 mg/gün)[b]	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 (brekspiprazol 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 brekspiprazolün etkisinin sürdürülmesini değerlendirmek amacıyla, 1 mg/gün - 4 mg/gün brekspiprazol ile tedaviye cevap veren şizofreni hastaları üzerinde tasarlanmış uzun süreli bir çalışmadır, bu çalışmada 12-36 hafta boyunca denekler stabilize edilmiştir, ve brekspiprazolün 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, brekspiprazol hastalarında plasebo hastalarına göre relaps için anlamlı olarak daha uzun süre gösterilmiştir (p <0,0001). 52. haftada, brekspiprazol (%13,5), plaseboya (%38,5) kıyasla relaps riskini %71 azaltmıştır. Stabilizasyon sırasında, brekspiprazol 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Dağılım:
İntravenöz uygulamayı takiben brekspiprazolün dağılım hacmi yüksektir (1,56 L/kg ± 0,418 L/kg), bu da ekstravasküler dağılımı gösterir. Brekspiprazol, plazmada (%99'dan fazla) serum albümin ve αl-asit glikoproteine yüksek oranda protein bağlıdır ve protein bağlanması böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. *In vitro* çalışmaların sonuçlarına dayanarak brekspiprazol protein bağlanması warfarin, diazepam ve digitoksinden etkilenmez.

Biyotransformasyon:
Rekombinant insan sitokrom P450'nin kullanıldığı *in vitro* metabolizma çalışmalarına dayanarak, brekspiprazolün metabolizmasına esas olarak oksidatif metabolitlerin oluşumuna yol açan CYP3A4 ve CYP2D6 aracılık ettiği gösterilmiştir. *In vitro* verilere göre, brexpiprazol, CYP450 izozimlerinin inhibisyonunu çok az göstermiştir veya hiç göstermemiştir. *In vivo*, brexpiprazol'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 brekspiprazol maruziyetinin (EAA) %23,1-%47,7'sini temsil eder. *In vivo* preklinik çalışmalarında brekspiprazolün klinik olarak ilgili plazma maruziyetlerinde, DM-3411 beyin maruziyetlerinin tespit limitinin altında olduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenle, DM-3411'in brekspiprazolün terapötik etkilerine katkıda bulunmadığı düşünülmektedir.

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Brekspiprazolün 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:
Brekspiprazolün (2 mg) tekli doz uygulamasından sonra, yaşlı denekler (65 yaşından büyük), yetişkin deneklere kıyasla (18-45 yaş) benzeri breksipiprazol 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).

Irk:
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 (CLcr <30 mL / dak) olan deneklerde (n=10), oral brekspiprazolün EAA değeri (3 mg tek doz), sağlıklı deneklere kıyasla %68 artarken, C_{maks} değeri değişmemiştir. Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klirensi CLcr <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 güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 jüvenil toksisite çalışmasında kan basıncını düşürmüş ve QT aralığını uzatmıştır. Brekspiprazolün kan basıncını düşürme üzerindeki etkisi, periferik kan damarlarında beklenen α_1-adrenoseptör blokajına atfedilebilir.

Genotoksisite, karsinojenisite
Brekspiprazol, klinik olarak ilgili maruziyetler kullanarak hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir. Oral olarak uygulanan brekspiprazol, 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, brekspiprazol, erkek sıçanlarda fertiliteyi 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, brekspiprazol, 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 brekspiprazol oral dozda 2 yavrulamada 3 fetüste vertebral malformasyonlar görüldü.

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

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

Çevresel risk değerlendirme
Brekspiprazol 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 03A480004 White*
*Opadry 03A480004 White içeriği: hipromelloz 2910 (6cP), talk, titanyum dioksit

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 lisansıyla
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/369

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

13/12/2024