

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REXULTI 0.5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Breksipirazol 0,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır sütü) 47,9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Açık turuncu renkli, yuvarlak, yüzeyden konveks, eğik kenarlı, bir yüzünde "BRX" ve "0.5" 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, 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 breksipirazole geçiş*

Diğer antipsikotiklerden breksipirazole geçilirken aşamalı çapraz titrasyon düşünülmelidir. Breksipirazol tedavisine başlanırken önceki tedavinin aşamalı olarak kesilmesi gerekir.

#### *Breksipirazolden diğer antipsikotiklere geçiş*

Breksipirazolden diğer antipsikotiklere geçilirken, kademeli bir çapraz titrasyon gerekmez. Breksipirazol kesilirken yeni antipsikotik ilaca en düşük dozda başlanmalıdır. Breksipirazolün 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  $\geq 7$ ) için önerilen maksimum doz şizofreni hastaları için günde bir kez 3 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:** Breksipirazolün 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

**Geriatrik popülasyon:** Breksipirazolün, 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, eşzamanlı 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.

| 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 |

**Güçlü CYP3A4 indükleyici ilaçları kullanan hastalar:** Breksipirazol, güçlü CYP3A4 indüktörleri (örn., rifampisin) ile birlikte kullanılıyorsa, breksipirazol üzerinde stabilize edilmiş bir hastada, günlük breksipirazol 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. Breksipirazol, 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 breksipirazol 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

Breksipirazole veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

#### 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, breksipirazol 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

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

Breksipirazol, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard enfarktüsü veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği veya iletim anormallikleri öyküsü), serebrovasküler hastalığı, 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, breksipirazol 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 breksipirazol 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, breksipirazol 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; dehidratasyon, 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)

Breksipirazol 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 instabilite kanıtıdır (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, diforez ve kardiyak aritmi). Ek bulgular artmış kreatin fosfokinaz, miyoglobini (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, breksipirazolün derhal kesilmesi gerekir.

### Ekstrapiramidal semptomlar (EPS)

Ekstrapiramidal semptomlar (akut distoni dahil) antipsikotikler için bilinen sınıf etkileridir. Breksipirazol, bilinen EPS 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. Breksipirazol 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. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Breksipirazol, 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. Breksipirazol 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

Breksipirazol dahil antipsikotikler, kilo alımı ve dislipidemi dahil olmak üzere metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Breksipirazol 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, breksipirazol, nöbet bozukluğu öyküsü olan veya nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren diğer durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Breksipirazol kullanımı sırasında nöbetler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

### Vücut sıcaklığı düzenlenmesi

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

### Disfaji

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

### Dürtü kontrol bozuklukları

Breksipirazol ile tedavi edilen hastalarda kumar oynama bozukluğu dahil dürtü kontrol bozuklukları bildirilmiştir. Breksipirazol 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 breksipirazol 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. Breksipirazol 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 (WBC) ve ilaca bağlı lökopeni / nötropeni öyküsü yer alır. Önceden var olan düşük WBC veya ilaca bağlı lökopeni / nötropeni öyküsü olan hastaların tam kan sayımı (CBC) tedavinin ilk birkaç ayında sık sık izlenmeli ve WBC'de düşüşün ilk belirtisinde, eğer diğer nedensel faktörler yoksa breksipirazol 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  $<1,000/mm^3$ ), breksipirazol kesilmeli ve iyileşene kadar WBC'leri takip edilmelidir.

### Prolaktin

Breksipirazol prolaktin düzeylerini yükseltebilir. Breksipirazol 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

Breksipirazol, 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 breksipirazol ile birlikte uygulanması, breksipirazolün EAA'sını %97 oranında artırmış ve Cmaks'da değişiklik olmamıştır. Etkileşim çalışmalarının sonuçlarına göre, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol, ketokonazol, ritonavir ve klaritromisin) ile birlikte uygulandığında breksipirazol 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 breksipirazol ile birlikte uygulanması, breksipirazolün Cmaks ve EAA değerlerinde sırasıyla yaklaşık %31 ve %73 düşüşle sonuçlanmıştır. Breksipirazol, güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. Rifampisin) ile birlikte kullanılırsa, breksipirazolün 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 breksipirazolün birlikte uygulanması, breksipirazolün EAA'sını %94 artırmış ve Cmaks'ta değişiklik olmamıştır. Etkileşim çalışmalarının sonuçlarına göre, güçlü CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, paroksetin ve fluoksetin) ile birlikte uygulandığında, breksipirazolün dozunun 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, breksipirazol konsantrasyonlarında yaklaşık 4 kat ila 5 kat artışa sebep olabilir ve bu hastalarda breksipirazol dozunun dörtte birine ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

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

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

#### Farmakodinamik etkileşimler

Şu anda breksipirazolün farmakodinamik etkileşimleri hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir. Diğer tıbbi ürünler ile birlikte reçetelendirilirken dikkatli olunmalıdır. Breksipirazolün primer Merkezi Sinir Sistemi (CNS) etkileri göz önüne alındığında, breksipirazol alkol veya sedasyon gibi örtüşen advers reaksiyonlara sahip diğer CNS 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).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, 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:

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). 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:

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

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 ( $\geq 1/10$ ); 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 1**

|                                             | <b>Çok Yaygın</b> | <b>Yaygın</b>                                | <b>Yaygın Olmayan</b>                                                                       | <b>Bilinmiyor</b>                                                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>      |                   | Döküntü                                      | Anjiyoödem<br>Ürtiker<br>Yüz şişmesi                                                        |                                                                                                           |
| <b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b> |                   | Kilo artışı                                  |                                                                                             |                                                                                                           |
| <b>Psikiyatrik hastalıkları</b>             |                   |                                              | İntihar girişimi<br>İntihar düşüncesi                                                       | Kumar oynama<br>Dürtüsel davranış<br>Aşırı yeme<br>Kompulsif alışveriş yapma<br>Kompulsif cinsel davranış |
| <b>Sinir sistemi hastalıkları</b>           |                   | Akatizi<br>Baş dönmesi<br>Tremor<br>Sedasyon | Parkinsonizm                                                                                | Nöbetler<br>Nöroleptik malign sendrom (NMS)                                                               |
| <b>Kardiyak hastalıklar</b>                 |                   |                                              |                                                                                             | QT uzaması                                                                                                |
| <b>Vasküler hastalıkları</b>                |                   |                                              | Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil)<br>Ortostatik hipotansiyon |                                                                                                           |

|                                                                 | <b>Çok Yaygın</b>      | <b>Yaygın</b>                       | <b>Yaygın Olmayan</b>                                                       | <b>Bilinmiyor</b>           |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>  |                        |                                     | Öksürük                                                                     |                             |
| <b>Gastrointestinal hastalıkları</b>                            |                        | Diyare<br>Bulantı<br>Abdominal ağrı | Diş çürüğü<br>Midede gaz                                                    |                             |
| <b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>  |                        | Sırt ağrısı<br>Ekstremitelerde ağrı | Miyalji                                                                     | Rabdomiyoliz                |
| <b>Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları</b> |                        |                                     |                                                                             | Neonatal yoksunluk sendromu |
| <b>Araştırmalar</b>                                             | Artmış kan prolaktini* | Artmış kan kreatin fosfokinaz       | Artmış kan basıncı<br>Artmış kan trigliseridi<br>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 (EPS)**

Breksipirazol 2 mg/gün ila 4 mg/gün grubunda (%5,6), plasebo %4,5 ile karşılaştırıldığında en sık bildirilen EPS ile ilişkili advers reaksiyon akatizidir, ardından tremor (%2,7)'ye karşı plaseboda %1,2'ye ulaşmıştır. Kısa süreli, kontrollü çalışmalarda bildirilen EPS 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, hiçbirisi 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 düşünölen 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 bağı 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 (meksifloksasin) 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 breksipirazol grubu için vücut ağırlığındaki ortalama değışiklik 52. haftada 2,1 kg olmuştur.

#### Prolaktin

Kısa süreli ve kontrollü çalışmalarda kan prolaktin insidansı 2 mg - 4 mg breksipirazol 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 breksipirazol 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

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

Cinsiyet farklılıkları açısından, kısa süreli çalışmalarda, plasebo alan deneklerde, breksipirazol ile tedavi edilen deneklerdeki erkeklere kıyasla bulantı (%4,8'e karşı %2,8) ve kusma (%4,6'ya karşı %1,4) görölmüştür; 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 mesleğı mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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 breksipirazol dozunun alınmasından bir saat sonra uygulanan oral aktif kömür ve sorbitol (50 g / 240 mL), sırasıyla breksipirazol  $C_{maks}$  ve EAA'yı yaklaşık %5 ila %23 ve %31 ila %39 azaltmıştır; bununla birlikte, aktif kömürün, breksipirazol ile aşırı dozun tedavi edilmesinde terapötik potansiyeli hakkında yeterli bilgi yoktur.

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler  
ATC kodu: N05AX16

##### Etki mekanizması:

Breksipirazol, atipik bir antipsikotik ajandır. Breksipirazolün 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. Breksipirazol 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 breksipirazole verilen farmakodinamik yanıtlar üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

##### QT Üzerine Etkileri

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda breksipirazol'ün QT aralığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Genel analizde, breksipirazol, 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 breksipirazol 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. Breksipirazol 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). Breksipirazol 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

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.

Çalışmalar 1, 2 ve 3'te 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 (çalışmalar 1, 2 ve 3), 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.

Çalışma 1, 2 ve 4'teki kilit sekonder sonlanım noktası, 7 noktalı bir klinisyenin hastalığın ciddiyetini 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 2). Aynı çalışmada, aktif referans, ketiapin XR, sadece test duyarlılığı için, plasebodan ayrılmış olarak ilave edilmiştir.

**Tablo 2 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 <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 | 94.70 (12.06)                        | -19.65 (1.54)                                 | -7.64 (-12.0,-3.30)                      | 0.0006   |
|         | Plasebo                             | 178 | 95.69 (11.46)                        | -12.01 (1.60)                                 | --                                       | --       |
| 2       | Brekspiprazol (2 mg/gün)            | 179 | 96.30 (12.91)                        | -16.61 (1.49)                                 | -3.08 (-7.23,1.07)                       | 0.1448   |
|         | Brekspiprazol (4 mg/gün)*           | 181 | 94.99 (12.38)                        | -20.00 (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 (19.20)                        | -14.95 (2.00)                                 | -7.32 (-13.04,-1.59)                     | 0.0124   |
|         | Brekspiprazol (4 mg/gün)            | 109 | 96.39 (15.73)                        | -11.49 (2.10)                                 | -3.86 (-9.71,2.00)                       | 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)                          | 0.0560   |
|         | Plasebo                             | 159 | 98.38 (10.30)                        | -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 3).

**Tablo 3 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 |
| <b>1</b> | Brekspiprazol (2 mg/gün)*                          | 181 | 4.90<br>(0.64)                           | -1.15<br>(0.08)                               | -0.33<br>(-0.56,-0.10)                  | 0.0056   |
|          | Brekspiprazol (4 mg/gün)*                          | 178 | 4.81<br>(0.64)                           | -1.20<br>(0.08)                               | -0.38<br>(-0.61,-0.15)                  | 0.0012   |
|          | Plasebo                                            | 181 | 4.84<br>(0.66)                           | -0.82<br>(0.09)                               | --                                      | --       |
| <b>2</b> | Brekspiprazol (2 mg/gün)                           | 180 | 4.96<br>(0.65)                           | -0.99<br>(0.09)                               | -0.19<br>(-0.42,0.05)                   | 0.1269   |
|          | Brekspiprazol (4 mg/gün)*                          | 183 | 4.85<br>(0.64)                           | -1.19<br>(0.08)                               | -0.38<br>(-0.62,-0.15)                  | 0.0015   |
|          | Plasebo                                            | 181 | 4.87<br>(0.61)                           | -0.81<br>(0.09)                               | --                                      | --       |
| <b>3</b> | Brekspiprazol (2 mg/gün)*                          | 113 | 4.80<br>(0.78)                           | -0.84<br>(0.11)                               | -0.35<br>(-0.67, -0.03)                 | 0.0308   |
|          | Brekspiprazol (4 mg/gün)                           | 109 | 4.71<br>(0.75)                           | -0.64<br>(0.12)                               | -0.16<br>(-0.48,0.17)                   | 0.3461   |
|          | Plasebo                                            | 113 | 4.73<br>(0.71)                           | -0.48<br>(0.12)                               | --                                      | --       |
| <b>4</b> | Brekspiprazol * (2 mg/gün - 4 mg/gün) <sup>b</sup> | 150 | 4.96<br>(0.59)                           | -1.21<br>(0.08)                               | -0.27<br>(-0.49, -0.06)                 | 0.0142   |
|          | Plasebo                                            | 159 | 4.94<br>(0.57)                           | -0.93<br>(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 (brekspiprazo 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, dozlamının 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 vivo* çalışmalara dayanarak, brekspiprazol, ne bir substrat ne de Çoklu İlaç Direnci (MDR) 1 (P-gp) ve BCRP gibi bir atım transportör inhibitörü değildir.

#### Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben brekspiprazolün dağılım hacmi yüksektir (1,56 L/kg  $\pm$  0,418 L/kg), bu da ekstrasvasküler dağılımı gösterir. Brekspiprazol, plazmada (%99'dan fazla) serum albümin ve  $\alpha$ 1-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, brekspiprazol, diğer CYP450 izozimlerini çok az inhibe etmiş veya hiç inhibe etmemiştir. *In vivo* olarak, brekspiprazolün metabolizmasına temel olarak CYP3A4 ve CYP2D6 aracılık eder, sadece %10'dan fazla plazmaya maruz kalan, plazmada bulunan tek bir metabolit olan DM-3411 ile oksidatif metabolitlerin oluşumuna yol açar.

Kararlı haldeki DM-3411, plazma içindeki brekspiprazol maruziyetinin (EAA) %23,1-%47,7'sini temsil eder. *In vivo* prelinik 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 ( $\pm$  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:

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 breksipirazol maruziyetinin (EAA) erkeklere göre %25 daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

##### İrk:

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

##### CYP2D6 genotip:

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

##### Sigara kullanımı:

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

##### Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği ( $CL_{cr} < 30$  mL / dak) olan deneklerde (n=10), oral breksipirazolün 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  $CL_{cr} < 60$  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 breksipirazolün 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:

Breksipirazolün 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, breksipirazolün 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 marjı 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  $\alpha$ -adrenoseptör blokajına atfedilebilir.

#### Genotoksisite, kanserojenisite

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-skumöz 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 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, 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 yavru lamada 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 çok persistant ve çok biyobirikimlidir ancak çevreye toksik değildir: karasal gıda zincirlerinde brekspiprazolün zenginleştirilmesi endişe yaratabilir (bkz. Bölüm 6.6)

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sıgır sütü)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Düşük yoğunluklu hidroksipropil selüloz

Hidroksipropil selüloz  
Magnezyum stearat  
Opadry 03A430000 Orange\*

\*Opadry 03A430000 Orange içeriği: hipromelloz 2910 (6cP), talk, titanyum dioksit, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C 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 Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Otsuka Pharmaceutical Co.Ltd/Japonya lisansı  
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4  
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/519

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

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**