

Lundbeck Israel Ltd.

11 Galgaley Haplada
P.O.B. 13105
Herzliya
Israel 4672211

Tel: + 972 3 910 0100

www.lundbeck.com



8 ספטמבר, 2024

רוקח/ת נכבד/ה,
רופא/ה נכבד/ה,

הנדון: עדכון עלון לרופא ועלון לצרכן עבור תכשירי

Rexulti 0.5 mg, Rexulti 1 mg, Rexulti 2 mg, Rexulti 3 mg, Rexulti 4 mg,
film-coated tablets

ריקסלטי 0.5 מ"ג, ריקסלטי 1 מ"ג, ריקסלטי 2 מ"ג, ריקסלטי 3 מ"ג, ריקסלטי 4 מ"ג

טבליות מצופות

Active ingredient:

החומר הפעיל:

Brexpiprazole

חברת לונדבק ישראל בע"מ מבקשת להודיע כי לתכשירי ריקסלטי, טבליות מצופות הרשומות בחוזקים 0.5 מ"ג, 1 מ"ג, 2 מ"ג, 3 מ"ג ו 4 מ"ג אושרה תוספת ההתוויה:

•Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease

Limitations of Use:

REXULTI is not indicated as an as needed "prn" treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease

כלל ההתוויות המאושרות עתה לתכשירי ריקסלטי מובאות להלן. ההתוויה החדשה מודגשת:

REXULTI is indicated for:

•Adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adults.

•Treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older.

•**Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease**

Limitations of Use:

REXULTI is not indicated as an as needed ("prn") treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease.

העלון לרופא והעלון לצרכן של תכשירי ריקסלטי עודכנו בספטמבר 2024 בהתאם.

בהודעה זו מצוינים העדכונים העיקריים, מסומנים בצהוב. טקסט שנמחק מסומן בקו חוצה (טקסט), טקסט שהוסף מסומן בצבע (טקסט).
בעלון קיימים עדכונים נוספים.

העלון המעודכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות וניתן לקבלו מודפס ע"י פנייה לבעל הרישום: לונדבק ישראל בע"מ, גלגלי הפלדה 11, ת.ד. 13105, הרצליה 4672211.

בכבוד רב,

רבקה סלונים
רוקחת ממונה
לונדבק ישראל בע"מ

העדכונים העיקריים בעלון לרופא:

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis **without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease** [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Suicidal Thoughts and Behaviors

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in patients aged 24 years and younger in short-term studies. Monitor closely for clinical worsening and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. The safety and **effectiveness efficacy** of REXULTI have not been established in pediatric patients with MDD [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#), [Use in Specific Populations \(8.4\)](#)].

1 INDICATIONS AND USAGE

REXULTI is indicated for:

- As adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adults.
- For treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older.

- **Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease**

Limitations of Use:

REXULTI is not indicated as an as needed (“prn”) treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease [see *Clinical Studies (14.3)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Information

Administer REXULTI orally, once daily with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]

[...]

2.4 Recommended Dosage for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer’s Disease

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease is 0.5 mg taken once daily on Days 1 to 7. Increase the dosage on Days 8 through 14 to 1 mg once daily, and on Day 15 to 2 mg once daily. The recommended target dose is 2 mg once daily. The dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 3 mg once daily after at least 14 days, based on clinical response and tolerability.

~~2.3~~2.5 Recommended Dosage in Patients with Adjustments for Hepatic Impairment

The maximum recommended dosage in ~~For~~ patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7), ~~the maximum recommended dosage is 2 mg once daily for~~) is [see *Use in Specific Populations (8.7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*] 2 mg once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease, and 3 mg orally once daily ~~for in~~ patients with schizophrenia [see *Use in Specific Populations (8.7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.6 Recommended ~~2.4~~ Dosage in Patients with Adjustments for Renal Impairment

The maximum recommended dosage in ~~For~~ patients with ~~moderate, severe or end-stage renal impairment~~ (creatinine clearance $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/minute}$), ~~the maximum recommended dosage is 2 mg once daily for~~ is [see *Use in Specific Populations (8.8)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*] 2 mg orally once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease and 3 mg orally once daily ~~for in~~ patients with schizophrenia [see *Use in Specific Populations (8.8)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

[...]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

[...]

Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis **without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease** [see [Boxed Warning](#) , [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

[...]

5.3 Cerebrovascular Adverse Reactions Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

[...]

REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis **without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease** [see [Boxed Warning](#)] [see [Boxed Warning](#), [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), a **A** potentially fatal symptom complex, **sometimes referred to as neuroleptic malignant syndrome (NMS)**, has been reported in association with administration of antipsychotic drugs, including REXULTI. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (**irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis and cardiac dysrhythmia**). Additional signs may include elevated creatinine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

If NMS is suspected, immediately discontinue REXULTI and provide intensive symptomatic treatment and monitoring.

[...]

5.6 Metabolic Changes

[...]

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

[...]

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the proportions of patients with shifts in fasting glucose from normal (<100 mg/dL) to high (≥ 126 mg/dL) or impaired (≥ 100 and <126 mg/dL) to high were similar in patients treated with REXULTI (14%) and patients treated with placebo (16%).

Of the patients who were previously treated with REXULTI for 12-weeks and continued into a 12-week, active-treatment extension study, 15% of patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift from normal (<100 mg/dL) to high (≥ 126 mg/dL) fasting glucose while taking REXULTI; 30% of patients with impaired fasting glucose experienced shifts from impaired fasting glucose (≥ 100 and <126 mg/dL) to high fasting glucose. Combined, 20% of patients with normal or impaired fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose.

[...]

Dyslipidemia

[...]

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (55 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, changes in total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were similar in REXULTI- and placebo-treated patients.

Table 5 shows the proportions of patients with changes in fasting triglycerides in REXULTI- and placebo-treated patients.

[...]

Weight Gain

[...]

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the proportion of the patients with a $\geq 7\%$ increase in body weight (kg) at any visit were 2% in REXULTI compared to 0% in placebo group.

In patients who were previously treated with REXULTI for 12 weeks and who continued into a 12-week, active-treatment extension study, there was no mean change in weight (kg) from baseline to last visit in association with REXULTI. In this extension study, 4% of patients demonstrated $\geq 7\%$ increase in body weight, and 5% demonstrated a $\geq 7\%$ decrease in body weight from baseline to last visit.

[...]

5.9 Orthostatic Hypotension and Syncope

[...]

In 12-week, placebo-controlled clinical studies of REXULTI in patients with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the incidence of orthostatic hypotension-related adverse reactions in patients treated with REXULTI compared to patients treated with placebo included:

dizziness (3% versus 3%), orthostatic hypotension (1% versus 1%), and syncope (0.2% versus 0.8%).

[...]

5.14 Potential for Cognitive and Motor Impairment

[...]

In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease, somnolence (including sedation) was reported in 3% of patients treated with REXULTI compared to 1% of patients treated with placebo.

[...]

6 ADVERSE REACTIONS

[...]

6.1 Clinical Trials Experience

[...]

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer’s Disease

The safety of REXULTI was evaluated in 503 patients (51 to 90 years of age), with a probable diagnosis of agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease, who participated in two 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in which REXULTI was administered at daily doses of 2 mg to 3 mg [see Clinical Studies (14.3)].

Discontinuation of Treatment Due to Adverse Reactions

In two 12-week placebo-controlled, fixed-dose, clinical studies, a total of 5.6% (28/503) of patients treated with REXULTI and 4.8% (12/251) of patients treated with placebo discontinued due to adverse reactions.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More in Patients Treated with REXULTI for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer’s Disease

Adverse reactions associated with REXULTI (incidence $\geq 2\%$ and greater than placebo) during the 12-week fixed-dose clinical studies in geriatric patients for treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer’s disease are shown in Table 10.

Table 10 Adverse Reactions in $\geq 2\%$ of REXULTI-Treated Patients and Greater than Placebo in Pooled 12-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Agitation Associated with Dementia due to Alzheimer’s Disease Studies (Study 6 and Study 7)

	Placebo (N=251) %	REXULTI				ALL REXULTI (N=503) %
		1 mg/day* (N=137) %	2 mg/day (N=213) %	3 mg/day (N=153) %		

Infections and Infestations					
Nasopharyngitis	2	4	2	3	3
Urinary Tract Infection	1	2	3	3	3
Nervous System Disorders					
Dizziness [†]	2	1	5	3	3
Headache	8	9	9	7	8
Somnolence [‡]	1	2	3	4	3
Psychiatric Disorders					
Insomnia [§]	3	5	5	2	4

*1 mg once day REXULTI dosage is not a recommended dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease [see *Dosage and Administration (2.4)*].

[†]Dizziness and Vertigo are grouped to Dizziness

[‡]Sedation and somnolence are group to somnolence.

[§]Initial insomnia and insomnia are grouped to insomnia

Extrapyramidal Symptoms

[...]

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The incidence of reported EPS-related adverse reactions, excluding akathisia, was 3% for REXULTI-treated patients versus 2% for placebo-treated patients. The incidence of akathisia events for REXULTI-treated patients was 1% versus 0% for placebo-treated patients.

In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose studies in agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, data was objectively collected on the Simpson-Angus Rating Scale (SAS) for EPS, the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) for akathisia and the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) for dyskinesia. The mean change from baseline at last visit for REXULTI-treated patients for the SAS, BARS and AIMS was comparable to placebo-treated patients. The percentage of patients who shifted from normal to abnormal was greater in REXULTI-treated patients versus placebo for the SAS (6% versus 2%).

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:

<p>אזהרה: תמותה מוגברת בחולים קשישים עם פסיכוזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) ומחשבות והתנהגויות אובדניות</p> <p>חולים קשישים עם פסיכוזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) שיטין-המטופלים בתרופות אנטי פסיכוטיות הם בסיכון מוגבר למוות. ריקסלטי אינה מאושרת לטיפול בחולים עם פסיכוזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) שיטין ללא אי-שקט הקשור לדמנציה (קיהיון) עקב מחלת אלצהיימר.</p> <p>מחשבות והתנהגויות אובדניות תרופות נוגדות דיכאון הגבירו את הסיכון למחשבות והתנהגויות אובדניות בחולים בני 24 וצעירים יותר, במחקרים קצרי טווח. יש לעקוב בקפידה אחרי החמרה קלינית ואחרי הופעת מחשבות</p>

התנהגויות אובדניות. אין מידע מבוסס על בטיחות ויעילות ריקסלטי בילדים החולים ב MDD (הפרעה דיכאונית מג'ורית).

1. למה מיועדת התרופה?

ריקסלטי מיועדת ל:

- טיפול בהפרעה דיכאונית מג'ורית (MDD) בשילוב עם תרופות נוגדות דיכאון, במבוגרים.
- לטיפול בסכיזופרניה (שסעת) בחולים מבוגרים וילדים מגיל 13 ומעלה.
- לטיפול באי שקט (אגיטציה) הקשור לדמנציה (קיהיון) עקב מחלת אלצהיימר. מגבלות שימוש: ריקסלטי אינו מיועד כטיפול "לפי הצורך" באי שקט הקשור בדמנציה עקב מחלת אלצהיימר.

[...]

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

ריקסלטי עלולה לגרום תופעות לוואי חמורות, ובכלל זה:

- עליה בסיכון לתמותה בקשישים עם פסיכוזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) שייטין. תרופות כמו ריקסלטי עלולות להעלות את הסיכון למוות בקשישים אשר איבדו את הקשר עם המציאות (פסיכוזה) בשל בלבול ואובדן זיכרון (דמנציה). ריקסלטי אינה מאושרת לטיפול בחולים עם פסיכוזה הקשורה לדמנציה ללא אי-שקט הקשור בדמנציה עקב מחלת אלצהיימר (ראה אזהרה ממוסגרת בתחילת העלון).
- עליה בסיכון למחשבות והתנהגויות אובדניות (ראה אזהרה ממוסגרת בתחילת העלון). ריקסלטי ותרופות נוגדות דיכאון עלולות להגביר מחשבות ופעולות אובדניות באנשים מסוימים, בגיל 24 או צעירים יותר, ילדים מסוימים, מתבגרים ובוגרים צעירים במיוחד במשך חודשי הטיפול הראשונים או כאשר משתנה המינון.

[...]

הריון והנקה

- אם את בהריון או מתכננת להרות, הודיעי זאת לרופא שלך בטרם התחלת הטיפול בריקסלטי. ריקסלטי עלול להזיק לעובר שלך. נטילת ריקסלטי במהלך השליש השלישי של ההריון שלך עלול לגרום להופעת תנועות שרירים לא נורמליות או לתסמיני גמילה בילוד. שוחחי עם הרופא שלך על הסיכון לתינוק שטרם נולד אם את נוטלת REXULTI במהלך ההריון.
- אם הרית או את חושבת שהרית תוך כדי נטילת ריקסלטי, יש להודיע זאת לרופא שלך.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתרופה תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. המינון ומשטר הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. ריקסלטי ניתן בבליעה (דרך הפה), עם או ללא אוכל.

המינון המקובל הוא:

הפרעה דיכאונית מג'ורית (MDD) במבוגרים:

המינון ההתחלתי המומלץ של ריקסלטי כטיפול יחד עם תרופות נוספות בהפרעה דיכאונית מג'ורית במבוגרים הוא 0.5 מ"ג או 1 מ"ג פעם אחת ביום ~~בבליעה, עם או בלי אוכל~~. הרופא יכול להעלות את המינון בהדרגה ל 2 מ"ג פעם אחת ביום. הגדלת המינון צריכה להיעשות במדרגים שבועיים בהתאם לתגובה ולסבילות שלך. המינון היומי המרבי המומלץ הוא 3 מ"ג.

טיפול בסכיזופרניה (בחולים מבוגרים וילדים מגיל 13 עד 17 שנים):

מבוגרים

המינון ההתחלתי המומלץ של ריקסלטי לטיפול בסכיזופרניה במבוגרים הוא 1 מ"ג פעם אחת ביום בימים 1 עד 4, ~~בבליעה עם או ללא אוכל~~.

הרופא יכול להגדיל את המינון בהדרגה ל 2 מ"ג פעם אחת ביום, מיום 5 עד יום 7, ולאחר מכן ל 4 מ"ג ביום 8 בהתאם לתגובה הקלינית ולסבילות שלך. מינון המטרה המומלץ של ריקסלטי הוא 2 מ"ג עד 4 מ"ג פעם ביום. ~~המינון היומי המרבי המומלץ הוא 4 מ"ג~~.

ילדים (מגיל 13 עד 17 שנים)

המינון ההתחלתי המומלץ של ריקסלטי לטיפול בילדים החולים בסכיזופרניה בגילאים 13 עד 17 שנים הוא 0.5 מ"ג פעם ביום בימים 1 עד 4, ~~בבליעה עם או ללא אוכל~~.

הרופא יכול להגדיל את המינון בהדרגה ל 1 מ"ג פעם ביום, מיום 5 עד יום 7, ולאחר מכן ל 2 מ"ג ביום 8 בהתאם לתגובה הקלינית ולסבילות של המטופל. העלאת מינון שבועית, בשיעורים של 1 מ"ג, יכולה להיעשות על ידי הרופא. מינון המטרה המומלץ של ריקסלטי הוא 2 מ"ג עד 4 מ"ג פעם אחת ביום. המינון היומי המרבי המומלץ הוא 4 מ"ג.

מינון מומלץ עבור אי-שקט הקשור לדמנציה (קיהיון) עקב מחלת אלצהיימר

המינון ההתחלתי המומלץ של ריקסלטי לטיפול באי-שקט הקשור לדמנציה (קיהיון) עקב מחלת אלצהיימר הוא 0.5 מ"ג פעם ביום בימים 1 עד 7. הרופא עשוי להעלות בהדרגה את המינון בימים 8 עד 14 עד 1 מ"ג פעם ביום, וביום 15 עד 2 מ"ג פעם ביום. מינון המטרה המומלץ הוא 2 מ"ג פעם ביום. ניתן להגדיל את המינון למינון היומי המרבי המומלץ של 3 מ"ג פעם ביום לאחר 14 ימים לפחות, בהתבסס על תגובה קלינית וסבילות.

[...]

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בריקסלטי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

ריקסלטי עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, ובכלל זה:

- ראה סעיף 2 של עלון זה.
- **בעיות כלי דם במוח, כולל שבץ מוחי אירוע מוחי – שבץ (בעיות כלי דם מוחיים) באנשים קשישים עם פסיכזזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) שייפגם העלול לגרום למוות.** ריקסלטי אינה מאושרת לטיפול בחולים עם פסיכזזה הקשורה בדמנציה (קיהיון) ללא אי-שקט הקשור לדמנציה (קיהיון) עקב מחלת אלצהיימר.
- **תסמונת נירולפטית ממאירה (Neuroleptic Malignant Syndrome–NMS):** הינו מצב חמור אשר עלול להוביל למוות. יש להתקשר לרופא או להגיע מיידי לחדר המיון של בית החולים הקרוב אם מופיעים אצלך חלק או כל הסימנים והתסמינים הבאים של NMS: חום גבוה; שינויים בנשימה שלך, **בדופק**, בקצב הלב ובלחץ הדם; נוקשות שרירים; בלבול; עליה בהזעה.
- **תנועות גוף בלתי מבוקרות (tardive dyskinesia):** ריקסלטי עלולה לגרום לתנועות בלתי מבוקרות בפנים, בלשון ובחלקי גוף אחרים שלך. tardive dyskinesia עלולה להישאר לתמיד, גם אם מפסיקים לטוול ריקסלטי, ועלולה גם להתחיל אחרי שמפסיקים לטוול ריקסלטי.

- **דחפים בלתי רגילים ובלתי נשלטים (כפיייתיים).** למספר אנשים המטופלים בריקסלטי היו דחפים חזקים וחריגים להמר ולהימורים אשר אינם נשלטים (הימורים כפיייתיים). דחפים כפיייתיים אחרים כללו דחפים מיניים כפיייתיים, קניות כפיייתיות, ואכילה כפיייתית או בלתי נשלטת. אם אתה או בני משפחתך שמים לב לדחפים **או התנהגויות חדשים או** חריגים חזקים אצלך, יש ליידע את הרופא שלך על כך.
- **ספירת תאי דם לבנים נמוכה.** יתכן והרופא שלך יבצע בדיקות דם במהלך החודשים הראשונים של הטיפול בריקסלטי.
- **ירידה בלחץ דם ועילפון-** יתכן ותחושה בסחרחורת, **טשטוש** או עילפון בקימה מהירה מדי מתנחת ישיבה או שכיבה.

[...]

תופעות לוואי נוספות- השכיחויות הן על פי השכיחויות במחקרים הקליניים

תופעות לוואי שכיחות (common)- המופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100

- עצירות, עייפות, דלקת בחלל האף והגרונ, **עליה במשקל**, ירידה ברמת קורטיזול בדם, עליה בתיאבון, תחושה של חוסר מנוחה כמו צורך לזוז כל הזמן (אקטיזיה), כאב ראש, ישנוניות, רעד, סחרחורת, חרדה, חוסר מנוחה, בעיות בעיכול, שלשול, עליה ברמות קריאטין פוספוקינאז בדם, סדציה

[...]