



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-55388944 -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-55388944- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración de 0,5 mg BREXIPRAZOL en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada REXULTI, certificado N° 59.226.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A. la nueva concentración 0,5 mg BREXIPRAZOL en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y siendo la fórmula cualicuantitativa: 0,5 mg BREXIPRAZOL, excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 47,9 mg, ALMIDON DE MAÍZ 20,0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10,0 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJA SUSTITUCIÓN 10,0 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 1,0 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 0,6 mg, OPADRY NARANJA 3,0 mg, AGUA PURIFICADA c.s.p., OPADRY 03A430000 naranja y siendo su país de origen (donde se elabora): JAPON; País de Anexo I (donde se consume): ISRAEL - ESTADOS UNIDOS; Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., TOKUSHIMA FACTORY, 463-10, KAGASUNO, KAWAUCHI- CHO, TOKUSHIMA-SHI, TOKUSHIMA 771-0192, JAPÓN; Establecimiento Acondicionador Primario y Secundario: ELAIAPHARM, 2881, ROUTE DES CRETES, Z.I. LES BOUILLIDES, SOPHIA ANTIIPOLIS, 06560, VALBONNE, Francia; Nombre o razón social y domicilio del establecimiento de control de calidad: LUNDBECK ARGENTINA SA.- Heredia 553-CABA.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración 0,5 mg BREXIPRAZOL en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, las presentaciones de venta: 28 comprimidos recubiertos; Contenido por unidad de venta: Blíster de 14 comprimidos recubiertos y siendo su envase primario: Blister de Aluminio/PVC

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 36 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Almacenar por debajo de 30° C.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-57939147-APN-DERM#ANMAT y IF-2022-57938514-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2022-57937586-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2022-57938097-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.226 indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 6°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva concentración autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 7°.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 8º- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-55388944 -APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.28 16:28:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 16:28:32 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

REXULTI®
BREXPIRAZOL 0,5 mg

Comprimidos Recubiertos
Vía Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Japonesa

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Brexipirazol..... 0,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa ligeramente sustituida, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, agua purificada, Opadry 03^a430000 Naranja.

Indicaciones y Posología: ver prospecto adjunto.

Advertencias, Precauciones, Contraindicaciones y Reacciones Adversas: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Conservación: Almacenar por debajo de los 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Elaborado por: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory, 463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima, Japón.



Acondicionamiento primario y secundario: Elaiapharm S.A., 2881 Routes des Crêtes, Z.I. Les Bouillides – Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, Francia

Importado y distribuido por: Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

No deje este ni ningún otro medicamento al alcance de los niños.
Este medicamento es libre de gluten.



Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD. REXULTI. EX-2021-55388944- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.08 15:20:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.08 15:20:45 -03:00

Rotulo primario

REXULTI®
BREXPIRAZOL 0,5 mg

Comprimidos recubiertos

Lote

Vencimiento



FERNANDEZ Alejandra Veronica
CUIL 27236491442



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-55388944- -APN-DGA#ANMAT ROTULO 1 PROD. REXULTI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.08 15:19:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.08 15:19:56 -03:00

Información para el paciente

REXULTI®

BREXPIRAZOL 0,5 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Japonesa

Lea cuidadosamente todo este folleto antes de comenzar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Guarde este folleto. Podría tener que leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento solo fue recetado para usted. No se lo comparta a otras personas, podría causarles daño, incluso si tienen signos de la enfermedad que son iguales a los suyos.
- Si presenta algún efecto secundario, comuníquese con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no esté mencionado en este folleto. Vea la sección 4.

¿Qué se incluye en este folleto?

1. Qué es REXULTI y para qué se utiliza
2. Lo que usted necesita saber antes de tomar REXULTI
3. Cómo tomar REXULTI
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar REXULTI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REXULTI y para qué se utiliza

REXULTI contiene la sustancia activa brexpiprazol, la cual pertenece a un grupo de medicamentos llamado antipsicóticos.

Se utiliza para tratar la esquizofrenia (DSM IV) y el trastorno depresivo mayor (DSM IV-TR) en combinación con medicamentos antidepresivos, en pacientes adultos.

2. Lo que usted necesita saber antes de tomar REXULTI

No tomar REXULTI:

- Si usted es alérgico a brexpiprazol o a cualquier otro de los ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6).

Advertencias y precauciones

REXULTI puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos o las acciones suicidas en algunos jóvenes adultos durante los primeros meses de tratamiento**
- **Cómo vigilar y tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas?**

- Preste mucha atención a cualquier cambio, especialmente a cambios repentinos, en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos y los sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia el tratamiento con el antidepresivo o cuando se cambia la dosis.
- Llame al médico de inmediato para informar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos.
- Cumpla con todas las visitas de seguimiento con el médico tal cual se programaron. Llame al médico entre visitas de ser necesario, especialmente si está preocupado por los síntomas.

Comuníquese o llame a su médico si el paciente presenta alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, si empeoran o si lo preocupan:

- pensamientos sobre el suicidio o la muerte
 - intentos de suicidio
 - depresión nueva o que empeora
 - ansiedad nueva o que empeora
 - sensación de mucha agitación o inquietud
 - actos impulsivos peligrosos
 - ataques de pánico
 - problemas para dormir (insomnio)
 - irritabilidad nueva o que empeora
 - actos agresivos, enojo o violencia
 - aumento extremo de la actividad o el habla (manía)
 - otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo
- **Movimientos corporales no controlados (discinesia tardía):** Rexulti podría provocar movimientos que usted no pueda controlar en su rostro, lengua u otras partes del cuerpo. La discinesia tardía podría no desaparecer, incluso si deja de tomar Rexulti, y también podría comenzar una vez que deje de tomar Rexulti. Contacte a su médico si presenta alguno de estos síntomas.
 - **Impulsos inusuales.** Algunas personas que reciben tratamiento con Rexulti han informado impulsos inusuales, como impulsos relacionados con el juego, atracones o alimentación que no se puede controlar (compulsivos), compras compulsivas e impulsos sexuales. Si usted u otro miembro de su familia notan que está tendiendo impulsos o comportamientos inusuales, infórmeselo a su médico.
 - Recuento de glóbulos blancos bajo. Consulte a su médico si presenta fiebre u otro síntoma de infección.
 - Hipotensión (hipotensión ortostática). Podría sentir mareo o vahídos al levantarse rápidamente luego de estar sentado o acostado.
 - Problemas para controlar la temperatura corporal, de modo que siente demasiado calor (evite entrar demasiado en calor o deshidratarse mientras toma Rexulti: no haga demasiado ejercicio, manténgase alejado del sol. De ser posible, no use mucha ropa ni prendas pesadas, quédese adentro en un lugar fresco cuando haga calor y beba mucha agua).
 - Dificultad para tragar que podría hacer que le llegue comida o agua a los pulmones.

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar REXULTI, o durante el tratamiento si usted tiene:

- O ha tenido problemas cardíacos o antecedentes de evento cerebrovascular, especialmente si sabe que tiene otros factores de riesgo para evento cerebrovascular.
- Demencia (pérdida de la memoria y de otras capacidades mentales), especialmente si usted es anciano.
- Ritmo cardíaco irregular o si alguien más en su familia tiene un antecedente de ritmo cardíaco irregular (incluyendo la prolongación del intervalo QT, que se observa en el electrocardiograma [ECG]). Por favor informe a su médico si usted toma cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT.

- Una alteración electrolítica (problemas con la cantidad de sales en su sangre).
- O ha tenido la presión sanguínea elevada o baja.
- un antecedente de coágulos sanguíneos, o si alguien más en su familia tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, ya que los medicamentos para la esquizofrenia han sido asociadas con la formación de coágulos sanguíneos.
- O ha tenido mareos al ponerse de pie debido a que bajó su presión sanguínea, lo cual puede causar desmayos.
- O ha tenido en el pasado problemas con sus movimientos, llamados síntomas extrapiramidales (SEP). Estos pueden incluir movimientos bruscos, espasmos, agitación o movimientos lentos.
- O ha presentado alguna vez o ha comenzado a presentar agitación e incapacidad para quedarse quieto. Estos síntomas pueden ocurrir apenas iniciado el tratamiento. Informe a su médico si esto ocurre.
- Diabetes o factores de riesgo para diabetes (por ejemplo, obesidad o si alguien más en su familia tiene diabetes). Su médico necesitará medir su azúcar en sangre periódicamente, ya que este medicamento puede elevarla. Los signos de niveles altos de azúcar en sangre son sed excesiva, eliminación de mucha cantidad de orina, aumento en el apetito y sensación de debilidad.
- Tiene o tuvo un recuento de glóbulos blancos bajo.
- Niveles altos de colesterol, triglicéridos, colesterol LDL o niveles bajos de colesterol HDL.
- Un antecedente de convulsiones (ataques) o epilepsia.
- O ha inhalado alimentos, acidez estomacal o saliva en sus pulmones, causando una enfermedad llamada neumonía por aspiración.
- niveles elevados de la hormona prolactina, o ha tenido un tumor en la glándula pituitaria.
- Está embarazada o buscando quedar embarazada, Consulte la sección "Embarazo y lactancia" a continuación.
- Está amamantando o planea amamantar. Consulte la sección "Embarazo y lactancia" a continuación.

Aumento de peso

Este medicamento puede causar una importante ganancia de peso, lo cual puede afectar su salud. Por lo tanto, su médico examinará regularmente su peso y las grasas en la sangre.

Niños y adolescentes

No se deberá administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad y efectividad en estos pacientes no ha sido evaluada.

Otros medicamentos y REXULTI

Informe a su doctor o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

REXULTI puede aumentar el efecto de los medicamentos utilizados para disminuir la presión sanguínea. Asegúrese de comentarle a su médico si está tomando un medicamento para mantener controlada su presión sanguínea.

Si recibe REXULTI con otros medicamentos, su médico podría ver la necesidad de cambiar su dosis de REXULTI o de los otros medicamentos. Especialmente, es importante mencionarle los siguientes medicamentos a su doctor:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco (como la quinidina),
- Antidepresivos o remedios de hierbas usados para tratar la depresión y la ansiedad (como la fluoxetina, paroxetina, hierba de San Juan),
- Medicamentos para el tratamiento de los hongos (como ketoconazol e itraconazol),
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por el VIH (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, e inhibidores de la proteasa, como indinavir, ritonavir),
- Anticonvulsivantes usados para tratar la epilepsia,
- Antibióticos para tratar infecciones bacterianas (como la claritromicina),
- Algunos antibióticos usados para tratar la tuberculosis (como rifampicina),
- Medicamentos que prolongan el intervalo QT (una medida importante de la función de su corazón en el electrocardiograma [ECG]),

- Medicamentos que cambian la concentración de sales en su cuerpo (causando el llamado desequilibrio electrolítico),
- Medicamentos que aumentan la enzima llamada creatina fosfoquinasa (CPK),
- medicamentos que tienen algún efecto sobre el sistema nervioso central.

REXULTI con alimentos y alcohol

REXULTI puede ser tomado con o sin alimentos. Se debe evitar el alcohol ya que puede alterar el funcionamiento del medicamento.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o lactando, cree que pueda estar embarazada o planea embarazarse, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducir y usar maquinaria

Existe la posibilidad de que el medicamento pueda afectar su capacidad para conducir y usar maquinaria. Compruebe que no se siente mareado o somnoliento antes de conducir o manejar maquinaria. No maneje ni use herramientas o máquinas hasta que corrobore que este medicamento no lo afecta de forma negativa.

REXULTI contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento no contiene gluten.



3. Cómo tomar REXULTI

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le indicó. Corrobore con su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo hacerlo. No importa si toma su medicamento con o sin alimentos.

Esquizofrenia

Habitualmente su medicamento le será administrado en dosis crecientes de la siguiente manera:

- Los primeros 4 días, tomar un comprimido recubierto de 1 mg al día,
- Del día 5 al 7, tomar dos comprimidos recubiertos de 1 mg al día,
- Del día 8 en adelante, tomar un comprimido recubierto al día de la dosis prescrita por su médico.

Sin embargo, su médico le puede recetar una dosis mayor o menor hasta un máximo de 4 mg al día.

Si usted tomaba otro medicamento para tratar la esquizofrenia antes de iniciar REXULTI, su médico decidirá si debe suspender el otro medicamento de forma gradual o inmediatamente y cómo ajustará la dosis de REXULTI. Su médico también le informará cómo actuar si cambia de REXULTI a otro medicamento.

Trastorno depresivo mayor

La dosis inicial recomendada de REXULTI como tratamiento complementario es 0,5 mg o 1 mg una vez por día, tomado por vía oral con o sin comida.

El médico podría aumentar la dosis gradualmente a 2 mg una vez por día. El aumento de las dosis debería realizarse en intervalos semanales según la respuesta y la tolerabilidad.

La dosis diaria máxima recomendada es 3 mg.

Pacientes con problemas renales

Si usted tiene problemas renales, su doctor podría requerir ajustarle su dosis del medicamento.

Pacientes con problemas hepáticos

Si usted tiene problemas hepáticos, su doctor podría requerir ajustarle su dosis del medicamento.

Si usted toma más REXULTI de lo que debería

Si usted ha tomado más que su dosis prescrita de REXULTI, contacte inmediatamente a su médico o al hospital local. Recuerde llevar el empaque del medicamento con usted para aclarar qué y cuánto ha tomado.

Si usted toma más que su dosis prescrita de REXULTI, contacte al servicio de urgencias del hospital más cercano o al servicio de información de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Como alternativa, contacte otros centros de toxicología.

Si olvida tomar REXULTI

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si ya casi es el momento de su siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe como siempre. No tome una dosis doble para reponer una dosis olvidada. Si se le olvidan dos o más dosis, contacte a su médico.

Si deja de tomar REXULTI

Si deja de tomar su medicamento, perderá los efectos del medicamento. Incluso si se siente mejor, no modifique ni suspenda su dosis diaria de REXULTI a menos que su médico se lo indique, de lo contrario sus síntomas podrían reaparecer.

Si tiene más preguntas sobre el uso del medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, REXULTI puede causar efectos secundarios, aunque no todos los presentan.

Durante el tratamiento, usted puede experimentar estos efectos secundarios graves que requieren de atención médica urgente. Informe **inmediatamente** a su médico si usted tiene:

- Pensamientos o sentimientos sobre lastimarse o suicidarse, o tuvo un intento suicida.
- Combinación de fiebre, sudoración, rigidez muscular, y somnolencia o adormecimiento. Estos pueden ser signos del denominado síndrome neuroléptico maligno.
- Irregularidades del ritmo cardíaco que pueden deberse a impulsos nerviosos anormales en el corazón, hallazgos anormales en la exploración del corazón (ECG), prolongación del intervalo QT – se desconoce cuántas personas son afectadas.
- Síntomas relacionados a coágulos sanguíneos en las venas, especialmente en las piernas (los síntomas incluyen inflamación, dolor y enrojecimiento de la pierna), los cuales pueden viajar por los vasos sanguíneos hasta los pulmones, causando dolor en el pecho y dificultad para respirar.

Esquizofrenia, otros efectos secundarios

Efectos secundarios muy frecuentes:

- En sus pruebas de sangre, su médico puede encontrar niveles elevados de prolactina.

Efectos secundarios frecuentes:

- Sarpullido,
- Aumento de peso,
- Acatisia (una sensación incómoda de agitación interna y una necesidad imperiosa de moverse constantemente),
- Mareo,
- Temblor,
- Sentirse adormilado,
- Diarrea,
- Nausea,
- Dolor en abdomen superior,
- Dolor de espalda,
- Dolor en brazos, piernas o ambos,
- En sus pruebas de sangre, su médico puede encontrar niveles elevados de creatina quinasa (también llamada creatina fosfoquinasa, la cual es una enzima importante para la función muscular).

Efectos secundarios infrecuentes:

- Reacción alérgica (por ejemplo, inflamación en la boca, lengua, cara y garganta, comezón, urticaria),
- Disminución o lentitud del movimiento, lentitud de pensamiento, sacudidas al doblar las extremidades (rigidez en rueda dentada), arrastrar los pasos, temblor, expresión facial limitada o ausente, rigidez muscular, babeo. Todos estos pueden ser síntomas de una condición médica llamada Parkinsonismo.

Trastorno Depresivo Mayor, otros efectos secundarios: las frecuencias se basan en las frecuencias de los estudios clínicos

Efectos secundarios comunes -

- Constipación, fatiga, nasofaringitis, disminución de cortisol en sangre, aumento del apetito, sensación de inquietud, como sentir la necesidad de estar en movimiento constante, dolor de cabeza, somnolencia, temblores, mareos, ansiedad, inquietud, dispepsia, diarrea, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre.

Otros efectos secundarios:

- Visión borrosa, hipersecreción salival, boca seca, dolor abdominal, flatulencia, infección urinaria, aumento de la prolactina en sangre, dolor muscular, sueños anormales, aumento de la sudoración.

Reporte de los efectos secundarios

Si usted presenta algún efecto secundario, comuníquese con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier otro posible efecto secundario no mencionado en este folleto.

Si tiene algún problema con el producto, puede llenar el formato localizado en la página de internet del ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar al ANMAT en el 0800-333-1234.

Al reportar sus efectos secundarios, puede ayudar a generar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo almacenar REXULTI

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el blíster y en la caja externa.

Almacenar por debajo de 30 °C.

No tirar los medicamentos en las aguas residuales ni en los desechos domésticos. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usará. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del empaque y otra información

Qué contienen los comprimidos recubiertos de REXULTI

La sustancia activa es el brexpiprazol.

Cada comprimido recubierto de 0,5 mg de REXULTI contiene: 0,5 mg de brexpiprazol. Los excipientes son: lactosa monohidrato 47,9 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropilcelulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry 03A430000 naranja 3 mg, agua purificada en cantidad suficiente.

Cómo se ven los comprimidos recubiertos de REXULTI y el contenido del empaque

Comprimidos recubiertos de REXULTI 0,5 mg

Naranja claro, redondo, de 6 mm de diámetro, convexo y biselado, grabado con BXR y 0,5 en un lado.

Los comprimidos recubiertos REXULTI se entregan en blísters de aluminio/PVC que contienen 28 comprimidos recubiertos.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

Titular de la autorización de comercialización:

Lundbeck Argentina S.A.,

Heredia 553 (C1427CNG), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fabricado por:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory,

463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima, Japón.

Empaquetado primario y secundario por:

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides - Sophia Antipolis,

06560 Valbonne

Francia

Importado y comercializado por:

Lundbeck Argentina S.A.,

Heredia 553 (C1427CNG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

No. de certificado 59226

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-55388944- -APN-DGA#ANMAT INFORMACION PARA EL PACIENTE 1 PROD.
REXULTI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.08 15:18:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.08 15:18:39 -03:00

Proyecto de Prospecto

REXULTI®
BREXPIPAZOL 0,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Japonesa

Composición

El principio activo es brexpiprazol.

Cada comprimido recubierto de REXULTI® 0,5 mg contiene brexpiprazol 0,5 mg. Los excipientes son lactosa monohidrato 47,9 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropilcelulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry 03A430000 naranja 3 mg, agua purificada q.c..

Acción terapéutica

Antipsicótico.

Código ATC: N05AX16

Indicaciones

REXULTI está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) y como tratamiento complementario a los antidepresivos para tratar trastornos depresivos mayores (DSM IV-TR), en pacientes adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Brexpiprazol es un antipsicótico atípico. Se considera que la farmacología de brexpiprazol está mediada por una actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina que combinan las actividades de agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y en los receptores de dopamina D₂, con actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A} con afinidades similarmente altas en todos estos receptores (K_i: 0.1 nM a 0.5 nM). Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en los receptores noradrenérgicos α_{1B/2C} con afinidad en el mismo rango sub-nanomolar de K_i (K_i: 0.2 nM a 0.6 nM).

Efectos farmacodinámicos

No se ha investigado la influencia de la variación genética sobre las respuestas farmacodinámicas a brexpiprazol.

Efectos sobre el intervalo QT

Se evaluaron los efectos de brexpiprazol sobre el intervalo QT en pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos. En el análisis general, brexpiprazol no prolongó el intervalo QT_c en una extensión clínicamente relevante, después de la administración de dosis terapéuticas y supra-

terapéuticas (4 mg/día; n = 62 o 12 mg/día; n = 53) y no se observó correlación entre las concentraciones de brexpiprazol y la prolongación del intervalo QT_c.

El análisis de subgrupos del estudio del QT_c completo, sugirió que las prolongaciones del intervalo QT_c fueron mayores en mujeres que en hombres. En el grupo tratado con 4 mg/día de brexpiprazol, el cambio máximo promedio ajustado al placebo a partir del registro basal en el intervalo QT_{cl} fue de 5.2 ms (CI 90%: 1.5, 8.9) en hombres (n = 48) y 15.0 ms (CI 90%: 7.7, 22.3) en mujeres (n = 14) a las 6 horas post-dosificación. En el grupo de 12 mg/día de brexpiprazol, el cambio máximo promedio ajustado al placebo con respecto al registro basal en el intervalo QT_{cl} fue de 2.9 ms (CI 90%: -1.2, 6.9) en hombres (n = 40) a las 12 horas post-dosificación y 10.4 ms (CI 90%: 2.7, 18.2) en mujeres (n = 13) a las 24 horas post-dosificación. El número más pequeño de mujeres que de hombres ingresados en el estudio, no permite elaborar conclusiones definitivas.

Eficacia y seguridad clínica

Esquizofrenia

Se estudió la eficacia y seguridad de brexpiprazol en el tratamiento de adultos con esquizofrenia, en dos estudios clínicos multinacionales y un estudio regional (Japón), de 6 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fijas (estudios 1 a 3), un estudio multinacional de 6 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con activo de referencia (quetiapina), de dosis flexibles (estudio 4), y un estudio de mantenimiento, multinacional, controlado con placebo, de 52 semanas, (estudio 5). Los estudios incluyeron a 2,690 pacientes con edades de 18 años a 65 años.

En los estudios 1, 2 y 3 la dosis brexpiprazol fue titulada como se describe en la Sección de “Posología y método de administración” con 1 mg durante 4 días, seguido por 2 mg en los días 5 a 7. En el día 8 la dosis se incrementó a 4 mg en algunos de los brazos de tratamiento.

Estudios a corto plazo

En los tres estudios de dosis fijas, a corto plazo (estudios 1, 2 y 3), los sujetos fueron aleatorizados a brexpiprazol 2 mg una vez al día, 4 mg una vez al día o placebo.

El estudio 4 evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol, en un rango de dosis flexibles de 2 mg/día a 4 mg/día y 400 mg a 800 mg de quetiapina de liberación prolongada (XR), para un ensayo de sensibilidad. En los estudios a corto plazo, el criterio primario de eficacia fue definido como el cambio promedio con respecto al registro basal a la semana 6, en el puntaje total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS), un cuestionario de ítems múltiples compuestos de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, los pensamientos desorganizados, la hostilidad/excitación no controlada y los síntomas de ansiedad/depresión.

El criterio de evaluación secundario clave en los estudios 1, 2 y 4 fue el puntaje en la Escala de Impresión Clínica Global, subsección Gravedad (CGI-S) de la esquizofrenia, una evaluación del médico de 7 puntos para valorar la severidad de la enfermedad. La escala CGI-S también fue evaluada en los estudios 3 y 5 como criterio de valoración secundario.

También se evaluaron los efectos de brexpiprazol a través de diversos criterios secundarios de valoración pre-especificados; los aspectos específicos de síntomas de esquizofrenia (PANSS puntaje de la subescala de Síntomas Positivos, el puntaje de la subescala de Síntomas Negativos de la PANSS, el puntaje del Componente de Excitación de la escala PANSS [PEC], los factores Marder de la escala PANSS, positivo, negativo, los pensamientos desorganizados, la hostilidad/excitación no controlada y síntomas de ansiedad/depresión), y los análisis de respuesta (definida como una mejoría del 30 % en el puntaje total de la escala PANSS, se compararon con el registro basal o un puntaje en la escala CGI-I de 1 [mucho muy mejorado] o 2 [muy mejorado]).

Se demostró la eficacia en el estudio 1 tanto para la dosis de 2 mg/día y 4 mg/día de brexpiprazol y se replicaron los resultados en el estudio 2 solo con la dosis de 4 mg/día de brexpiprazol y en el estudio 3 solo con la dosis de 2 mg/día de brexpiprazol.

En el estudio 4 de dosis flexibles, en la semana 6, los sujetos en el grupo de tratamiento de brexpiprazol tuvieron mayores mejorías numéricas en el puntaje total de la escala PANSS que los sujetos en el grupo placebo, no obstante que la diferencia en la semana 6 no alcanzó significancia estadística en el análisis primario de eficacia ($p = 0.0560$; véase la Tabla 1). En el mismo estudio con activo de referencia, la quetiapina XR adicionada únicamente para el ensayo de sensibilidad, se separó del placebo.

Tabla 1: Resultados del criterio primario de eficacia a las 6-semana en los estudios en esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	n	Medición de eficacia primaria: PANSS			
			Media del puntaje basal (SD)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Media de LS de la diferencia ^{a, b} (CI 95%)	valor de p
1	Brexpiprazol (2 mg/día)*	180	95.85 (13.75)	-20.73 (1.55)	-8.72 (-13.1, -4.37)	< 0.0001
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	178	94.70 (12.06)	-19.65 (1.54)	-7.64 (-12.0, -3.30)	0.0006
	Placebo	178	95.69 (11.46)	-12.01 (1.60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/día)	179	96.30 (12.91)	-16.61 (1.49)	-3.08 (-7.23, 1.07)	0.1448
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	181	94.99 (12.38)	-20.00 (1.48)	-6.47 (-10.6, -2.35)	0.0022
	Placebo	180	94.63 (12.84)	-13.53 (1.52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/día)*	113	96.55 (19.20)	-14.95 (2.00)	-7.32 (-13.04, -1.59)	0.0124
	Brexpiprazol (4 mg/día)	109	96.39 (15.73)	-11.49 (2.10)	-3.86 (-9.71, 2.00)	0.1959
	Placebo	113	97.19 (19.27)	-7.63 (2.11)	--	--
4	Brexpiprazol (2 mg/día a 4 mg/día)	150	97.82 (10.25)	-19.99 (1.51)	-4.1 (-8.2, 0.1)	0.0560
	Placebo	159	98.38 (10.30)	-15.93 (1.49)	--	--

SD Deviación estándar

SE Error estándar

Media LS Media de cuadrados mínimos

CI Intervalo de confianza

* Tratamiento estadísticamente significativo superior al placebo

a Diferencia (brexpiprazol menos placebo) en el cambio de la media de cuadrados mínimos con respecto al registro basal en la semana 6

b La media de LS, CI 95% y los valores de p de los estudios individuales, fueron derivados de un análisis de medidas repetitivas con modelos mixtos (MMRM) como sigue: efectos fijos del sitio, tratamiento, visita, interacción de tratamiento por visita, con el registro basal y la

interacción de registro basal por visita como covariables. Se usaron matrices estructuradas y no estructuradas de varianza y covarianza.

El análisis estadístico primario fue realizado usando el modelo de MMRM con una imputación de MAR (datos ausentes de manera aleatoria). Los resultados de un análisis de sensibilidad que usó placebo en base a imputaciones múltiples (PMI), fue consistente con el análisis primario.

Los resultados del criterio de evolución secundario (clave) y los criterios adicionales de evaluación, fueron apoyados por el criterio de valoración primario.

En el estudio 1, la mayor mejoría estadísticamente significativa en el puntaje de la escala CGI-S, la medición de eficacia secundaria clave, en la semana 6, también fue demostrada con las dosis de 2 mg/día y 4 mg/día en comparación con los grupos de placebo. Debido a la jerarquía de la prueba, la mayor mejoría mostrada tanto con 2 mg/día y 4 mg/día sobre el puntaje de la escala CGI-S, solo puede ser considerado como de soporte para los estudios 2, 3 y 4 (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Resultados secundarios clave de eficacia a las 6 semanas en los estudios de esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	n	Medidas secundarias clave de eficacia: CGI-S			
			Media del puntaje basal (SD)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Media de LS de la diferencia ^a (CI 95%)	Valor de p
1	Brexpiprazol (2 mg/día)*	181	4.90 (0.64)	-1.15 (0.08)	-0.33 (-0.56, -0.10)	0.0056
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	178	4.81 (0.64)	-1.20 (0.08)	-0.38 (-0.61, -0.15)	0.0012
	Placebo	181	4.84 (0.66)	-0.82 (0.09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/día)	180	4.96 (0.65)	-0.99 (0.09)	-0.19 (-0.42, 0.05)	0.1269
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	183	4.85 (0.64)	-1.19 (0.08)	-0.38 (-0.62, -0.15)	0.0015
	Placebo	181	4.87 (0.61)	-0.81 (0.09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/día)*	113	4.80 (0.78)	-0.84 (0.11)	-0.35 (-0.67, -0.03)	0.0308
	Brexpiprazol (4 mg/día)	109	4.71 (0.75)	-0.64 (0.12)	-0.16 (-0.48, 0.17)	0.3461
	Placebo	113	4.73 (0.71)	-0.48 (0.12)	--	--
4	Brexpiprazol* (2 mg/día a 4 mg/día) ^b	150	4.96 (0.59)	-1.21 (0.08)	-0.27 (-0.49, -0.06)	0.0142
	Placebo	159	4.94 (0.57)	-0.93 (0.08)	--	--

SD Standard desviación

SE Standard error

LS Mean Media de cuadrados mínimos

CI Intervalo de confianza

* Tratamiento estadísticamente significativo superior al placebo

- a Diferencia (brexpiprazol menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos con respecto al registro basal, a la semana 6
- b Dosis media 3.5 mg/día

Estudio de mantenimiento de la eficacia

En el estudio 5, un estudio a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto de brexpiprazol analizando el retraso del tiempo para impedir recaídas de esquizofrenia, en pacientes con esquizofrenia que respondieron al tratamiento con 1 mg/día a 4 mg/día de brexpiprazol, se encontraron estabilizados durante 12 semanas a 36 semanas y después fueron aleatorizado de manera doble ciega ya fuese para continuar el tratamiento con la dosis de estabilización de brexpiprazol (n = 96) o recibir placebo (n = 104) durante 52 semanas o hasta que ocurriera la recaída.

En el análisis primario del tiempo en impedir la recaída, los pacientes con brexpiprazol mostraron un tiempo significativamente más prolongado hacia la recaída, en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.0001$). A la semana 52 el brexpiprazol (13.5 %) redujo el riesgo de recaída en un 71 % en comparación con placebo (38.5 %). Durante la estabilización, brexpiprazol mejoró la sintomatología clínica (según fue evaluado por los puntajes de las escalas PANSS, CGI-S y CGI-I [ANCOVA LOCF o análisis de covarianza con imputación de la última observación realizada]) y el funcionamiento (evaluado a través de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global (GAF) [ANCOVA LOCF]). Estas mejoras se mantuvieron durante las 52 semanas de la fase de mantenimiento doble ciego en los pacientes con brexpiprazol, mientras que los pacientes asignados aleatoriamente hacia placebo, mostraron deterioro en los puntajes de las escalas PANSS, CGI-S y CGI-I y GAF [ANCOVA LOCF]). Brexpiprazol mantuvo el control de los síntomas y el funcionamiento, en comparación al placebo.

Tratamiento complementario de Trastornos Depresivos Mayores

La eficacia de REXULTI en el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor se evaluó durante dos estudios de 6 semanas, con doble ciego, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes adultos que cumplieran con los criterios del DSM-IV-TR para el trastorno depresivo mayor, con o sin síntomas de ansiedad, cuya respuesta a tratamientos antidepresivos anteriores (1 a 3 líneas de tratamiento) para el episodio actual y que también habían presentado una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada, o venlafaxina de liberación prolongada). Se definió la respuesta inadecuada durante la fase de tratamiento prospectivo con antidepresivos como la aparición de síntomas persistentes sin una mejoría significativa durante el curso del tratamiento.

Los pacientes del estudio 228 (en adelante, “estudio 1”) se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió 2 mg de REXULTI una vez por día o al grupo que recibió un placebo. Los pacientes del estudio 227 (en adelante, “estudio 2”) se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió 1 o 3 mg de REXULTI una vez por día o al grupo que recibió un placebo. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo que recibió REXULTI iniciaron el tratamiento con 0,5 mg una vez por día durante la semana 1. En la semana 2, se aumentó la dosis de REXULTI a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y se mantuvo en 1 mg o se aumentó a 2 mg o 3 mg una vez por día, según el tratamiento asignado, desde la semana 3 en adelante. Luego, las dosis se mantuvieron durante las 4 semanas restantes.

El criterio principal de valoración era el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés), una escala clínica de

10 ítems utilizada para evaluar el grado de la sintomatología depresiva, donde 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

Durante la aleatorización, la media del puntaje total MADRS era 27. En los estudios 1 y 2, el tratamiento con REXULTI [+ antidepresivo (ADT)] 2 mg/día y 3 mg/día era superior al tratamiento con placebo + ADT con respecto a la reducción de la media de los puntajes totales de MADRS. Los resultados de los parámetros de eficacia primaria para ambos estudios de dosis fijas se muestran a continuación, en la Tabla 3. En la Figura 1, se muestra la evolución temporal de la respuesta de acuerdo con la medición de la eficacia primaria (MADRS) en el estudio 1.

Tabla 3: Resumen de los resultados de eficacia para los estudios 1 y 2 para el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor

Estudio	Grupo tratado	N	Medición de la eficacia primaria: MADRS		
			Media del puntaje inicial (DE)	Media de MC del cambio respecto del inicio (ES)	Diferencia al restar el placebo ^a (IC de 95 %)
1	REXULTI (2 mg/día) +ADT*	175	26,9 (5,7)	-8,4 (0,6)	-3,2 (-4,9; -1,5)
	Placebo + ADT	178	27,3 (5,6)	-5,2 (0,6)	--
2	REXULTI (1 mg/día) +ADT	211	26,5 (5,6)	-7,6 (0,5)	-1,3 (-2,7, 0,1)
	REXULTI (3 mg/día) +ADT	213	26,5 (5,3)	-8,3 (0,5)	-2,0 (-3,4; -0,5)
	Placebo + ADT	203	26,5 (5,2)	-6,3 (0,5)	--

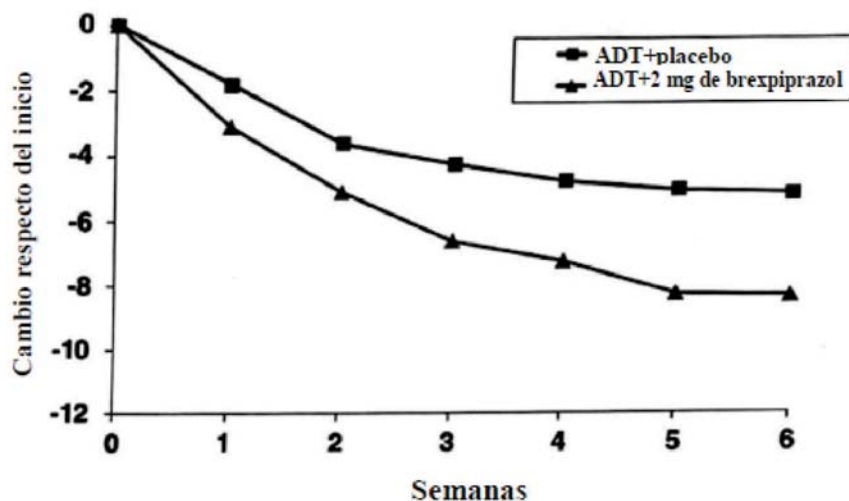
DE: desviación estándar; ES: error estándar; media de MC: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado

* Dosis significativamente superior al placebo desde el punto de vista estadístico.

^a Diferencia (fármaco menos placebo) en la media de mínimos cuadrados del cambio respecto del inicio.

Un examen de los subgrupos poblacionales no sugirió una respuesta diferencial según la edad, el sexo, la raza o la elección del antidepresivo prospectivo.

Figura 1: Cambio respecto del inicio en el puntaje total de MADRS por visita del estudio (semana) en pacientes con trastorno depresivo mayor en el estudio 1



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha diferido la obligación de someter los resultados de los estudios de eficacia y seguridad de brexpiprazol en la población pediátrica de 13 a menos de 18 años de edad (véase la sección “Posología y método de administración” para información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Brexpiprazol se absorbe después de la administración del comprimido, con concentraciones máximas en plasma que se producen dentro de las 4.0 horas de la administración de una dosis única; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del comprimido es del 95.1 %. Las concentraciones de brexpiprazol en el estado estable son obtenidas dentro de los 10 días a 12 días de dosificación. La administración de un comprimido de 4 mg brexpiprazol con una dieta estándar alta en grasa, no afectó significativamente la C_{max} o el ABC de brexpiprazol. Después de la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día, la exposición a brexpiprazol (C_{max} y ABC) aumentó en proporción a la dosis administrada. En base a los estudios *in vivo*, brexpiprazol no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores de eflujo, tal como la glicoproteína P de Resistencia a Múltiples Fármacos (MDR) 1 y la BCRP.

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol después de la administración intravenosa es elevado ($1.56 \text{ L/kg} \pm 0.418 \text{ L/kg}$), indicando una distribución extravascular. Brexpiprazol se une altamente a las proteínas del plasma (más del 99 %), en particular a la albúmina y a la glucoproteína α_1 -ácida en suero y su unión a proteínas no es afectada por la insuficiencia hepática o renal. En base a resultados de estudios *in vitro*, la unión de brexpiprazol a las proteínas no es afectado por la warfarina, diazepam ni digitoxina.

Biotransformación

En base a los estudios de metabolismo *in vitro* usando las isoenzimas del citocromo P450 recombinante humano, el metabolismo de brexpiprazol ha demostrado estar mediado principalmente por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, conduciendo a la formación de metabolitos oxidativos. Basado en datos *in vitro*, brexpiprazol demostró poca o ninguna inhibición de otras isoenzimas CYP450. *In vivo* el metabolismo de brexpiprazol es principalmente mediado por CYP3A4 y CYP2D6 conduciendo a la formación de metabolitos oxidativos con un solo metabolito, el DM-3411, que está presente en el plasma con más del 10% de exposición en plasma.

En el estado de equilibrio, el DM-3411 representa el 23.1% a 47.7 % de la exposición a brexpiprazol (ABC) en plasma. Debe hacerse notar que en los estudios preclínicos *in vivo* se ha demostrado que en exposiciones relevantes de brexpiprazol en plasma, la exposición de DM-3411 en el cerebro estuvo por debajo del límite de detección. De acuerdo a lo anterior, el DM-3411 no está considerado que contribuya a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

Eliminación

Después de la administración de una dosis oral única de brexpiprazol marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 24.6 % y 46 % de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y heces, respectivamente. Menos del 1 % de brexpiprazol inalterado fue excretado en la orina y aproximadamente el 14 % de la dosis oral fue recuperada sin cambio en las heces. La depuración oral aparente de brexpiprazol en comprimidos recubiertos, después de la administración una vez al día, es de 19.8 (± 11.4) mL/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples una vez al día de brexpiprazol, la vida-media de eliminación terminal de brexpiprazol y de su principal metabolito, DM-3411, es de 91.4 horas y 85.7 horas, respectivamente.

Linearidad/No Linearidad

La farmacocinética de brexpiprazol es proporcional a la dosis, e invariable en el tiempo después de la administración de una dosis única (0.2 mg a 8 mg) y dosis múltiples (0.5 mg a 4 mg) una vez al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad

Según los resultados de un estudio sobre seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, la farmacocinética de la administración por vía oral de brexpiprazol una vez por día (hasta 3 mg/día durante 14 días) como tratamiento complementario para pacientes de edad avanzada (70 a 85 años, N = 11) con trastorno depresivo mayor era comparable con la observada en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia. El uso de REXULTI para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia no se ha aprobado.

Después de la administración de una dosis única de brexpiprazol (2 mg), los sujetos ancianos (mayores de 65 años) exhibieron una exposición sistémica similar de brexpiprazol (C_{max} y ABC) en comparación con sujetos adultos (18 años a 45 años de edad; véase las secciones “Posología y método de administración” y “Advertencias especiales y precauciones para su uso”).

Género

La evaluación de la población de PK identificó al género como una covariable estadísticamente significativa. La exposición (ABC) a brexpiprazol en mujeres fue estimada en 25 % más alto que en hombres (véase la sección “Efectos adversos”).

Raza

No obstante que no se han llevado a cabo estudios específicos de farmacocinética, la evaluación de la población que participó en los estudios de farmacocinética no reveló evidencia de diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de brexpiprazol.

Genotipo CYP2D6

La evaluación de la población de farmacocinética mostró que los sujetos metabolizadores lentos del CYP2D6 tienen un 47 % de exposición más alta a brexpiprazol, en comparación a los metabolizadores extensos (véase la sección “Posología y método de administración”).

Tabaquismo

Con base en los estudios realizados con enzimas hepáticas humanas in vitro, brexpiprazol no es un sustrato del CYP1A2. Por lo tanto, fumar no debe tener un efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

Insuficiencia renal

En los sujetos (n = 10) con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min), el ABC de brexpiprazol administrado por vía oral (3 mg en dosis única) en comparación a los sujetos sanos pareados, se incrementó en un 68 % mientras que no se modificó su C_{max} . En los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina $CL_{cr} < 60$ mL/minuto), la dosis máxima recomendada es 2 mg una vez por día para pacientes con trastornos depresivos mayores y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia (véase la sección “Posología y método de administración”).

Insuficiencia hepática

En los sujetos (n = 22) con diversos grados de insuficiencia hepática (Clases A, B y C de Child-Pugh), el ABC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con sujetos sanos pareados, se incrementó en 24 % en la insuficiencia hepática leve, aumentó un 60 % en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en la insuficiencia hepática grave. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Clases B y C de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es 2 mg una vez por día para pacientes con trastornos depresivos mayores y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia (véase la sección “Posología y método de administración”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brexpiprazol en niños y adolescentes con edades menores de 18 años (véase la sección “Posología y método de administración”).

Datos de seguridad preclínica

Los efectos observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos, estuvieron relacionados principalmente a la actividad farmacológica exagerada de brexpiprazol. No se pudieron derivar márgenes de seguridad en base a la $ABC_{0-24 h}$ a la Dosis Máxima Recomendada en Humanos (DMRH) de 4 mg/día en ratas y monos tanto hembras como machos.

Toxicidad cardiovascular

La disminución de la presión arterial y la prolongación del intervalo QT y QTc se observaron después de la administración oral de brexpiprazol en el estudio de farmacología de seguridad en perro consciente, en el estudio de toxicidad de dosis repetidas con los monos hembra y macho y en el estudio de toxicidad juvenil con perros macho y hembra. El efecto de brexpiprazol en la disminución de la presión sanguínea se atribuyó al bloqueo esperado de α 1-adrenoceptores en los vasos sanguíneos periféricos.

Genotoxicidad, carcinogenicidad

Brexpiprazol no mostró ningún potencial genotóxico en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*, usando exposiciones clínicamente relevantes. Brexpiprazol administrado por vía oral no aumento la incidencia de tumores en un estudio de carcinogenicidad de 2 años, en ratas tanto hembras como machos y en ratones machos en exposiciones hasta de 4.4 veces y 3.1 veces la DMRH. En ratones hembra se observó una mayor incidencia de adenocarcinoma de glándulas mamarias y carcinoma adenoescamoso y adenoma *pars distalis* de la hipófisis, en exposiciones clínicamente relevantes similares o incluso menores: estos tumores endócrinos mediados por prolactina también se observaron en roedores con otros antipsicóticos y se desconoce su relevancia clínica.

Toxicidad reproductiva

Después de la administración oral, brexpiprazol no afectó la fertilidad de los machos en ratas, pero prolongó el diestro y disminuyó la fertilidad de ratas hembra, en niveles de exposición similares o incluso menores que las alcanzadas clínicamente con la DMRH. Se observaron incrementos significativos en las pérdidas pre-implantación con niveles de exposición clínica de 4.1 veces la DMRH. En los estudios de toxicidad del desarrollo embrio-fetal, brexpiprazol no resultó teratogénico en las ratas tratadas por vía oral hasta con niveles de exposición (basados en datos de ratas no preñadas) clínicamente alcanzadas con la DMRH. En conejos se observaron malformaciones vertebrales en 3 fetos de 2 camadas, con dosis orales de brexpiprazol de toxicidad materna correspondientes a la exposición aproximada de 16.5 veces la que se obtiene con la DMRH.

El retraso del crecimiento, desarrollo físico y alteración de la viabilidad de las camadas, fue observado con dosis de brexpiprazol que fueron tóxicas para las madres, en un estudio de toxicidad del desarrollo pre y post-natal, en ratas que fueron dosificadas por vía oral.

Posterior a la administración oral en ratas preñadas, se demostró la transferencia de brexpiprazol a los fetos y a la leche materna, en concentraciones que fueron generalmente comparables a los niveles observados en la sangre materna.

Evaluación del riesgo ambiental (ERA)

Brexpiprazol es muy persistente y muy bioacumulable, pero no tóxico para el ambiente: el posible enriquecimiento de brexpiprazol en cadenas alimenticias terrestres, podría significar alguna preocupación.

Posología y método de administración

Posología

Tratamiento de la Esquizofrenia:

La dosis recomendada de inicio para brexpiprazol es de 1 mg una vez al día en los días 1 a 4. El rango de dosis recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. En base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, la dosis de brexpiprazol puede ser aumentada a 2 mg una vez al día del día 5 al día 7 y después a 4 mg en el día 8. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento complementario de trastornos depresivos mayores:

La dosis inicial recomendada de REXULTI como tratamiento complementario es 0,5 mg o 1 mg una vez por día, administrado por vía oral con o sin comida. Ajuste la dosis a 1 mg una vez por día y, luego, a la dosis objetivo de 2 mg una vez por día. El aumento de las dosis debería realizarse en intervalos semanales según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es 3 mg. Haga una evaluación periódica para determinar la necesidad de continuar administrando el medicamento o la dosis adecuada para el tratamiento.

Cambio de otro antipsicótico a brexpiprazol

Cuando se cambia de otro antipsicótico a brexpiprazol, se debe considerar la titulación cruzada gradual, con discontinuación gradual del tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con brexpiprazol.

Cambio de otros antipsicóticos después de recibir brexpiprazol

Cuando se cambia a otros antipsicóticos después de recibir brexpiprazol, no es necesaria la titulación cruzada gradual y el nuevo antipsicótico puede ser iniciado en su dosis más baja mientras se discontinúa brexpiprazol. Se debe considerar que la concentración en plasma de brexpiprazol declinará gradualmente y se eliminará por completo en 1 a 2 semanas.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brexpiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia en paciente con edades de 65 años y mayores (véanse las secciones “Advertencias especiales y precauciones para su uso” y “Propiedades de farmacocinética”). No es posible recomendar una dosis mínima que sea efectiva / segura en esta población.

Insuficiencia renal

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina CLcr <60 ml/minuto), es 2 mg una vez por día para pacientes con trastornos depresivos mayores y 3 mg una vez por día para pacientes con esquizofrenia. (véase la sección “Propiedades de farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (puntaje ≥ 7 de Child-Pugh) es 2 mg una vez por día para pacientes con trastornos depresivos mayores y 3 mg una vez por día para pacientes con esquizofrenia (véase la sección “Propiedades de farmacocinética”).

Metabolizadores lentos del CYP2D6

Se requiere la modificación de la dosis a la mitad de la dosis recomendada en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del CYP2D6. Se requiere modificar aún más la dosis a una cuarta

parte de la dosis recomendada en sujetos que son metabolizadores lentos del CYP2D6 mientras toman inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 (véanse las secciones “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Ajuste de dosis debida a interacciones

Se debe hacer ajuste a la dosis en pacientes que toman concomitantemente inhibidores o inductores fuertes del CYP3A4 o inhibidores fuertes del CYP2D6. Si se retiran los inhibidores o inductores del CYP3A4 o los inhibidores del CYP2D6, puede ser necesario que la dosis regrese a su nivel original (véase la sección “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción”). En caso de reacciones adversas a pesar de los ajustes a la dosis de REXULTI, se deberá re-evaluar la necesidad del uso concomitante de REXULTI e inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4.

Tabla 4: Ajustes a la dosis de REXULTI en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 y quienes reciben concomitantemente inhibidores del CYP

Factores	Ajuste de la dosis
Metabolizadores lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis recomendada
Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores fuertes del CYP2D6 *	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Inhibidores fuertes del CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Inhibidores fuertes/moderados del CYP2D6 con inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis recomendada

*En los estudios clínicos en los que se estudió el uso complementario de REXULTI para tratar trastornos depresivos mayores, no se ajustó la dosis de los inhibidores de CYP2D6 fuertes (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, las consideraciones de CYP ya se tienen en cuenta en las recomendaciones posológicas generales y REXULTI puede administrarse sin que deban hacerse ajustes posológicos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Pacientes que toman inductores del CYP3A4

Si se usa brexpiprazol concomitantemente con inductores fuertes del CYP3A4 (tales como rifampicina), en un paciente estabilizado con brexpiprazol, es necesario ajustar la dosis diaria de brexpiprazol paso a paso hasta el doble de la dosis recomendada durante un periodo de 1 a 2 semanas. A partir de entonces, si en función de la respuesta clínica fuese necesario ajustar más la dosis, esta se puede ir aumentando hasta un máximo del triple de la dosis diaria recomendada. La dosis diaria no debe superar los 12 mg cuando brexpiprazol se utilice de modo concomitante con inductores potentes de la CYP3A4. Es preferible la administración de la dosis de brexpiprazol dos veces al día, debido a que la administración una vez al día puede resultar en concentraciones pico elevadas a través de fluctuaciones (véase la sección “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción”).

Los inductores del CYP3A4 ejercen su efecto de manera dependiente al tiempo y pueden tomar por lo menos 2 semanas en alcanzar su efecto máximo después de su introducción. Inversamente, la discontinuación de un inductor del CYP3A4 puede tomar por lo menos 2 semanas en declinar.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de brexpiprazol en niños y adolescentes con edades menores de 18 años, no ha sido establecida. No se dispone de información.

Método de administración

Uso oral

Los comprimidos recubiertos pueden ser tomados con o sin alimento.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la formulación.

Advertencias especiales y precauciones para su uso

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría de la condición clínica del paciente puede tomar varios días a varias semanas. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente durante todo este período.

Pensamientos y conducta suicida

La aparición de conductas suicidas es inherente en las enfermedades psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido reportada tempranamente después del inicio o cambio del tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con brexpiprazol (véase la sección “Efectos adversos”). Debe hacerse una supervisión cercana de los pacientes con riesgo elevado en tratamiento con antipsicóticos.

Trastornos cardiovasculares

Brexpiprazol no ha sido evaluado en paciente con historia de infarto del miocardio / cardiopatía isquémica clínicamente significativas, debido a que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

Brexpiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular, afecciones que podrían predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos o hipertensión (incluyendo acelerada o maligna).

Prolongación del intervalo QT

Se puede desarrollar prolongación del QT en pacientes tratados con antipsicóticos. En los estudios clínicos se reportaron solo algunos casos de prolongaciones no graves del QT con brexpiprazol. Debe tenerse precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del QT, desequilibrio de electrolitos o el uso concomitante con otros medicamentos que se considera que prolongan el intervalo QT, (véanse las secciones “Efectos adversos” y “Propiedades de farmacodinamia”).

Tromboembolismo venoso

Con los antipsicóticos se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV). Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan con frecuencia factores de riesgo adquiridos para TEV, deberán identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con brexpiprazol y llevarse a cabo las medidas preventivas.

Hipotensión ortostática y síncope

Las reacciones adversas relacionadas a hipotensión ortostática, pueden incluir mareos, aturdimiento y taquicardia. Generalmente estos riesgos son mayores al inicio del tratamiento con antipsicóticos y durante la escalación de las dosis.

En los estudios clínicos a corto plazo, comparativos con placebo de REXULTI en pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI en comparación con los pacientes que recibieron un placebo incluía mareos (2 % contra 2 %), hipotensión ortostática (0,4 % contra 0,2 %) y síncope (0,1 % contra 0 %).

En los estudios a corto plazo, comparativos con placebo de REXULTI + ADT en pacientes con trastorno depresivo mayor, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI + ADT en comparación con los pacientes que recibieron un placebo + ADT incluía mareos (2 % contra 2 %) e hipotensión ortostática (0,1 % contra 0 %).

Deberían controlarse los signos vitales de los pacientes que son vulnerables frente a un cuadro de hipotensión (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de conducción) y pacientes con enfermedad cerebrovascular. No se ha evaluado el uso de REXULTI en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Se excluyó a esos pacientes de los estudios clínicos anteriores a la autorización de comercialización.

Los pacientes que son nuevos en antipsicóticos deberá considerarse una dosis baja de inicio y escalar lentamente, así como monitorear los signos vitales ortostáticos (véase la sección “Posología y método de administración”).

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales, conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con el tratamiento antipsicótico, incluido brexpiprazol (ver sección “Efectos adversos”). Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperreflexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir el aumento de la creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre elevada sin explicación, sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, debe suspenderse brexpiprazol inmediatamente.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Se sabe que los síntomas extrapiramidales (incluyendo distonía aguda) son efectos de la clase farmacológica de los antipsicóticos. Brexpiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con historia conocida de SEP.

Disquinesia tardía

Un síndrome potencialmente irreversible de movimientos disquinéticos involuntarios, puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. No obstante que la prevalencia del síndrome parece ser más elevada en pacientes ancianos, especialmente mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, cuales pacientes tiene probabilidad de desarrollo el síndrome. Si los signos y síntomas de disquinesia tardía aparecen en un paciente que recibe brexpiprazol, deberá considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso surgir después de discontinuar el tratamiento.

Reacciones adversas cerebrovasculares

En los estudios controlados con placebo con algunos antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia, hubo una incidencia más alta de reacciones adversas cerebrovasculares (evento cerebrovascular y crisis de isquemia transitoria), incluyendo fatalidades, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

Brexpiprazol no ha sido estudiado en pacientes ancianos con demencia y no se recomienda el tratamiento de pacientes ancianos con demencia debido al riesgo aumentado de mortalidad general.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a complicaciones graves, incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes.

Los pacientes tratados con cualquier antipsicótico, incluyendo brexpiprazol, deben ser observados ante el desarrollo de signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Los niveles plasmáticos de glucosa en ayuno deben ser evaluados antes o poco después del inicio del tratamiento antipsicótico. Durante el tratamiento a largo plazo se deben monitorear los niveles de glucosa en plasma para vigilar cualquier deterioro en el control de la glucosa.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, la proporción de pacientes con cambios en los niveles de glucosa en ayunas de normal (<100 mg/dl) a altos (≥ 126 mg/dl) o de niveles al límite (≥ 100 y <126 mg/dl) a altos era similar entre los pacientes tratados con REXULTI y los que recibieron un placebo.

En estudios abiertos a largo plazo sobre la esquizofrenia, 8 % de los pacientes con niveles iniciales de glucosa en ayunas normales presentaron un cambio a niveles altos mientras tomaban REXULTI; 17 % de los participantes cuyos niveles de glucosa en ayunas estaban al límite presentaron cambios a niveles altos. Si se los combina, 10 % de los participantes cuyos niveles de glucosa en ayunas eran normales o estaban al límite presentaron cambios a niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios sobre la esquizofrenia a largo plazo.

Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor, la proporción de pacientes con cambios en los niveles de glucosa en ayunas de normal (<100 mg/dl) a alta (≥ 126 mg/dl) y en el límite (≥ 100 y <126 mg/dl) a alta era similar entre los pacientes tratados con REXULTI y los que recibieron placebo.

En estudios abiertos a largo plazo sobre depresión, 5 % de los pacientes con un nivel inicial de glucosa en ayunas normal presentaron un cambio a un nivel alto durante el tratamiento con REXULTI + un antidepresivo (ADT); 25 % de los participantes con un nivel de glucosa en ayunas al límite presentaron cambios a un nivel alto. Si se los combina, 9 % de los participantes cuyos niveles de glucosa iniciales eran normales o estaban al límite presentaron cambios a niveles de glucosa en ayunas altos durante los estudios a largo plazo sobre la depresión.

Aumento de peso y dislipidemia

Los antipsicóticos incluyendo brexpiprazol, han sido asociados con cambios metabólicos que incluyen aumento de peso y dislipidemia. Se ha observado ganancia de peso conforme aumenta la duración del tratamiento con brexpiprazol (véase la sección “Efectos adversos”). Al inicio del tratamiento debe evaluarse el perfil de lípidos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso y del perfil de lípidos al inicio y durante el tratamiento.

Aumento de peso

Esquizofrenia

En la Tabla 5, se muestran los datos sobre el aumento de peso corporal en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos que presentaron un aumento ≥ 7 % en el peso corporal al final en los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 5: Aumentos en el peso corporal en estudios de 6 semanas, comparativos con placebo de dosis fijas

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	4 mg/día n=362
	<i>Media del cambio respecto del inicio (kg) en la última visita</i>			
Todos los pacientes	+0,2	+1,0	+1,2	+1,2
	<i>Proporción de pacientes con un aumento ≥ 7 % en el peso corporal (kg) en cualquier visita (*n/N)</i>			
	4 % (15/362)*	10 % (12/120)*	11 % (38/362)*	10 % (37/362)*

* denota n/N, donde N = el número total de participantes para los cuales hay una medición durante el inicio o al menos un resultado posterior al inicio. n = el número de participantes que presentaron un cambio ≥ 7 %.

En estudios abiertos a largo plazo sobre la esquizofrenia, 0,6 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento por un aumento de peso. Se asoció el uso de REXULTI con la media del cambio respecto del inicio de 1,3 kg en la semana 26 y 2,0 kg en la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo sobre la esquizofrenia, 20 % de los pacientes presentaron un aumento ≥ 7 % en el peso corporal y 10 % presentaron una disminución ≥ 7 % en el peso corporal.

Trastorno depresivo mayor

En la Tabla 6, se muestran los datos sobre el aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos que presentaron un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal al final en los estudios clínicos de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Tabla 6: Aumentos en el peso corporal en los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
<i>Media del cambio respecto del inicio (kg) en la última visita</i>				
Todos los pacientes	+0,3	+1,3	+1,6	+1,6
<i>Proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en cualquier visita (*n/N)</i>				
	2 % (8/407)*	5 % (11/225)*	5 % (9/187)*	2 % (5/228)*

* N = el número total de pacientes para los cuales hay una medición durante el inicio o al menos un resultado posterior al inicio. n = el número de participantes que presentaron un cambio $\geq 7\%$.

En estudios abiertos a largo plazo sobre la depresión, 4 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento por un aumento de peso. Se asoció el uso de REXULTI con la media del cambio respecto del inicio de 2,9 kg en la semana 26 y 3,1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo sobre la depresión, 30 % de los pacientes presentaron un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal y 4 % presentaron una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal.

Dislipidemia

Esquizofrenia

En los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en ayunas eran similares entre los pacientes que recibieron REXULTI y los pacientes que recibieron placebo. En la Tabla 7, se muestra la proporción de pacientes que presentaron cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas.

Tabla 7: Cambio en los niveles de triglicéridos en ayunas en los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo sobre la esquizofrenia

<i>Proporción de pacientes con cambios entre el inicio y posterior al inicio</i>				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	4 mg/día
<i>Normal a alto</i> (<150 mg/dl a ≥ 200 y <500 mg/dl)	6 % (15/253)*	10 % (7/72)*	8 % (19/232)*	10 % (22/226)*

Normal/al límite a muy alto (<200 mg/dl a ≥500 mg/dl)	0 % (0/303)*	0 % (0/94)*	0 % (0/283)*	0,4 % (1/283)*
---	-----------------	----------------	-----------------	-------------------

* denota n/N, donde N = el número total de participantes para los cuales hay una medición durante el inicio o al menos un resultado posterior al inicio. n = el número de participantes que presentaron un cambio.

En los estudios abiertos a largo plazo sobre la esquizofrenia, se informaron cambios en los niveles iniciales de colesterol en ayunas de normales a altos en 6 % (colesterol total) y 2 % (colesterol LDL) de los participantes, y se informaron cambios en los niveles iniciales de normales a bajos en 17 % (colesterol HDL) de los pacientes que tomaron REXULTI. De los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos normales, 13 % presentaron cambios a niveles altos y 0,4 % presentaron cambios a niveles de triglicéridos muy altos. Si se los combina, 0,6 % de los participantes con niveles normales o al límite de triglicéridos en ayunas presentaron cambios a niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo sobre la esquizofrenia.

Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor, los cambios en el colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL eran similares entre los pacientes que recibieron REXULTI y los que recibieron un placebo. En la Tabla 8, se muestra la proporción de pacientes que presentaron cambios con respecto a los triglicéridos en ayunas.

Tabla 8: Cambio en los niveles de triglicéridos en ayunas en los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas sobre el trastorno depresivo mayor

<i>Proporción de pacientes con cambios entre el inicio y posterior al inicio</i>				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Normal a alto (<150 mg/dl a ≥200 y <500 mg/dl)	6 % (15/257)*	5 % (7/145)*	13 % (15/115)*	9 % (13/150)*
Normal/al límite a muy alto (<200 mg/dl a ≥500 mg/dl)	0 % (0/309)*	0 % (0/177)*	0,7 % (1/143)*	0 % (0/179)*

* denota n/N, donde N = el número total de participantes para los cuales hay una medición durante el inicio o al menos un resultado posterior al inicio. n = el número de participantes que presentaron un cambio.

En estudios abiertos a largo plazo sobre depresión, se informaron cambios en el nivel inicial de colesterol en ayunas de normales a altos en 9 % (colesterol total) y 3 % (colesterol LDL) de los participantes y se observaron cambios en el nivel inicial de normal a bajo en 14 % (colesterol HDL) de los pacientes que tomaron REXULTI. Entre los pacientes que presentaban niveles normales de triglicéridos durante el inicio, 17 % presentaron cambios a niveles altos y 0,2 % presentaron cambios a niveles muy altos. Si se los combina, 0,6 % de los participantes con niveles normales o al límite de triglicéridos en ayunas presentaron cambios a niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios sobre depresión a largo plazo.

Caidas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI, podrían causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras

lesiones. Para pacientes que presentan enfermedades o trastornos o que toman medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, realice una evaluación de riesgos de caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y de forma recurrente en pacientes que reciben un tratamiento con antipsicóticos a largo plazo.

Crisis convulsivas

Al igual que con otros antipsicóticos, brexpiprazol debe ser usado con precaución en pacientes que tienen historia de crisis convulsivas u otras condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de convulsiones. Se han notificado convulsiones durante el uso de brexpiprazol (ver sección “Efectos adversos”).

Regulación de la temperatura corporal

La disrupción de la capacidad corporal de reducir la temperatura central del cuerpo, ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda cuidado apropiado cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes que experimentaran condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura central del cuerpo, por ejemplo aquellos que realizan ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, que reciben medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o que puedan estar sujetos a deshidratación.

Disfagia

Las alteraciones de la motilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de antipsicóticos. Brexpiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del control de impulsos

Se han notificado trastornos del control de los impulsos, incluido el trastorno asociado al juego, en pacientes tratados con brexpiprazol. Los pacientes pueden presentar un aumento de los impulsos, especialmente en el juego, e incapacidad de controlarlos mientras toman brexpiprazol. Otros impulsos notificados son: comportamiento sexual compulsivo, compras compulsivas, atracones y otros comportamientos impulsivos y compulsivos.

Los pacientes con antecedentes previos de trastornos del control de impulsos, pueden estar en riesgo aumentado y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten específicamente a los pacientes o a sus cuidadores si han desarrollado nuevos trastornos de control de los impulsos u otros comportamientos compulsivos o si estos han aumentado mientras reciben el tratamiento con brexpiprazol.

Debe hacerse énfasis en que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados a la enfermedad subyacente; sin embargo, en algunos casos, se notificó que los impulsos se detuvieron cuando se redujo la dosis o se suspendió la toma del medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden causar daño al paciente y a otras personas si no se identifican. Considere la posibilidad de reducir la dosis o suspender la administración del medicamento si el paciente presenta dichos impulsos mientras toma brexpiprazol (ver sección “Efectos adversos”).

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

La leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales) han sido reportados durante el tratamiento con antipsicóticos. Los posibles factores de riesgos para leucopenia/neutropenia incluyen una cuenta total baja y preexistente de células blancas (leucocitos) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con una cuenta baja y preexistente de leucocitos o un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, deben tener una biometría hemática completa (BHC) monitoreada frecuentemente durante los primeros meses de terapia y deberá suspenderse brexpiprazol ante el primer signo de disminución de los leucocitos, en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados ante el desarrollo de fiebre u otros síntomas o signos de infección y recibir tratamiento apropiado y oportuno si surgen dichos síntomas. Los pacientes con neutropenia severa (cuenta absoluta de neutrófilos $< 1,000/\text{mm}^3$) deben suspender brexpiprazol y hacer seguimiento de sus leucocitos hasta la recuperación.

Prolactina

Brexpiprazol puede elevar los niveles de prolactina. Las elevaciones con el tratamiento de brexpiprazol son generalmente leves y pueden declinar durante la administración, sin embargo, en casos infrecuentes el efecto puede persistir durante la administración (véase la sección “Efectos adversos”).

Lactosa

REXULTI en comprimidos recubiertos, contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o mala-absorción de galactosa o glucosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento no contiene gluten.



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Brexpiprazol se metaboliza predominantemente por CYP3A4 y CYP2D6.

Potencial de otros medicamentos para afectar a brexpiprazol

Inhibidores del CYP3A4

La co-administración de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP3A4, con una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol, incrementó el ABC de brexpiprazol en 97 % y no cambió la C_{max} . En base a los resultados de los estudios de interacción, se recomienda el ajuste de la dosis de brexpiprazol a la mitad cuando se administra concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina).

Inductores del CYP3A4

La co-administración de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un potente inductor del CYP3A4, con una dosis oral única de 4 mg de brexpiprazol, produjo una disminución aproximada del 31 % y 73 % en la C_{max} y ABC de brexpiprazol, respectivamente. Si se usa concomitantemente brexpiprazol con inductor fuerte de CYP3A4 (ejemplo rifampicina), la dosis total diaria requerida de brexpiprazol se incrementa en aproximadamente un factor de tres veces la

dosis diaria recomendada (véase la sección “Posología y método de administración”). La dosificación diaria única es mientras se administran inductores CYP3A4 resulta en altas fluctuaciones pico a valle, de aquí que es preferible la administración de la dosis dividida en dos tomas al día.

Inhibidores del CYP2D6

La co-administración de una dosis oral única de 2 mg de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, incrementó el ABC de brexpiprazol en 94 % y no modificó la C_{max} . En base a estos estudios de interacción, se recomienda el ajuste de la dosis de brexpiprazol a la mitad cuando se administra concomitantemente con inhibidores fuertes del CYP2D6 (quinidina, paroxetina y fluoxetina).

En base a las estimaciones de los análisis farmacocinéticos de la población, los sujetos metabolizadores extensos del CYP2D6 que reciben tanto inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los sujetos metabolizadores lentos del CYP2D6 que reciben inhibidores fuertes del CYP3A4, se espera que tengan aproximadamente 4 veces a 5 veces de incremento en las concentraciones de brexpiprazol y se recomienda el ajuste de la dosis a una cuarta parte en estos sujetos (véase la sección “Posología y método de administración”).

Potencial de brexpiprazol para afectar otros medicamentos

En base a los resultados de los estudios *in vitro*, brexpiprazol es improbable que cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importante con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Brexpiprazol no afecta la absorción de medicamentos que son sustratos del transportador de la Proteína de Resistencia del Cáncer de Mama (BCRP) y el transportador de la glucoproteína P (P-gp).

Debe tenerse precaución si se administra brexpiprazol concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT o desequilibrio de electrolitos.

Si se administra brexpiprazol concomitantemente con medicamentos que se sabe que incrementan la creatina fosfoquinasa (CPK), deberá considerarse el posible efecto aditivo con aumento de la CPK inducido por brexpiprazol.

Interacciones farmacodinámicas

En el momento actual no se dispone de información sobre interacciones farmacodinámicas de brexpiprazol. Deberá tenerse precaución cuando se prescriban otros medicamentos. Dados los efectos primarios de brexpiprazol sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse precaución cuando brexpiprazol sea administrado en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con los que se superponen reacciones adversas tales como sedación (véase la sección “Efectos adversos”).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información es escasa o limitada acerca del uso de brexpiprazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase la sección “Datos de seguridad preclínica”). Brexpiprazol no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres con potencial de concebir que no estén usando medidas contraceptivas.

Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluyendo brexpiprazol, durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de desarrollar reacciones adversas tales como síntomas extrapiramidales y/o síntomas de retiro, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Existen reportes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación. Consecuentemente los recién nacidos deben ser vigilados cuidadosamente.

Lactancia

Se desconoce si brexpiprazol o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Los datos disponibles de los estudios farmacodinámicos y toxicología en animales, han demostrado la excreción de brexpiprazol o sus metabolitos en la leche de las ratas (véase la sección “Datos de seguridad preclínica”). No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/infantes. Deberá tomarse la decisión de discontinuar el amamantamiento o discontinuar la terapia con brexpiprazol, tomando en cuenta el beneficio de la alimentación al pecho materno para el recién nacido y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de brexpiprazol sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado disminución de la fertilidad femenina (véase la sección “datos de seguridad preclínica”).

Efectos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas

Brexpiprazol tiene influencia mínima o moderada sobre la capacidad para conducir y usar máquinas, debido al potencial de efectos sobre el sistema nervioso central, tales como sedación y mareos que son reacciones adversas comunes del fármaco (véase la sección “Efectos adversos”).

Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad de Esquizofrenia

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas al fármaco (RAF) son acatisia (5.6 %) y aumento de peso (3.9 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Debajo se encuentran tabuladas las incidencias de reacciones adversas (RAF) asociadas con la terapia de brexpiprazol. La tabla está basada en las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, de fase 2 y 3, con dosis terapéuticas relevantes (2 mg a 4 mg).

Todas las reacciones adversas al fármaco están listadas de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas (COS) y por frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidos (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Clase de Órganos y Sistemas	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	Desconocidos
trastornos del sistema inmune		Exantema	Angioedema, Urticaria Hinchazón de la cara	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Aumento de peso		
Trastornos psiquiátricos			Intento de suicidio Pensamientos suicidas	Trastorno asociado al juego Comportamiento impulsivo Atracón Compra compulsiva Comportamiento sexual compulsivo
trastornos del sistema nervioso		Acatisia Mareos Temblor Sedación	Parkinsonismo	Convulsiones Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
Trastornos cardiacos				prolongación del QT en el electrocardiograma
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Tos	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Nausea Dolor abdominal superior	Caries dental Flatulencia	
trastornos musculoesqueléticos		Dolor de espalda	Mialgias	Rabdomiolisis

Clase de Órganos y Sistemas	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	Desconocidos
esqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades		
Condiciones del embarazo, puerperio, perinatales				Síndrome neonatal de retiro del fármaco (véase la sección de “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
Investigaciones	Aumento de prolactina en sangre ¹	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre	Aumento de presión sanguínea Aumento de triglicéridos en sangre Aumento de enzimas hepáticas	

¹ La categorización del aumento de prolactina es sangre, se basa en los criterios de “Potencialmente Clínicamente Relevante” (PCR) de $> 1 \times$ Arriba del Límite Normal (ALN).

Resumen del perfil de seguridad del Trastorno Depresivo Mayor

La seguridad de REXULTI se evaluó en 1054 pacientes (18 a 65 años) con trastorno depresivo mayor que participaron en dos estudios clínicos de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor en los cuales se administraron dosis diarias de 1 mg a 3 mg de REXULTI como tratamiento complementario al tratamiento continuo con un antidepresivo; los pacientes del grupo que recibió placebo siguieron recibiendo el tratamiento con un antidepresivo (ver “Eficacia y seguridad clínica”).

Reacciones adversas informadas como razones para interrumpir el tratamiento

Un total de 3 % (17/643) de los pacientes tratados con REXULTI y 1 % (3/411) de los pacientes que recibieron placebo interrumpieron el tratamiento a causa de reacciones adversas.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas asociadas con el uso complementario de REXULTI (incidencia de 2 % o más o incidencia del tratamiento complementario con REXULTI mayor que la del placebo complementario) que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor) se muestran en la siguiente tabla.

Lista tabulada de reacciones adversas en los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor (estudios 1 y 2)*

	Placebo (N = 411)	REXULTI			
		1 mg/día (N = 226)	2 mg/día (N = 188)	3 mg/día (N = 229)	Todos los grupos de REXULTI (N = 643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1 %	3 %	2 %	1 %	2 %
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	2 %	3 %	2 %	5 %	3 %
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2 %	7 %	1 %	3 %	4 %
Exploraciones					
Aumento de peso	2 %	7 %	8 %	6 %	7 %
Disminución de cortisol en sangre	1 %	4 %	0 %	3 %	2 %
Metabolismo y nutrición					
Aumento del apetito	2 %	3 %	3 %	2 %	3 %
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	2 %	4 %	7 %	14 %	9 %
Cefalea	6 %	9 %	4 %	6 %	7 %
Somnolencia	0,5 %	4 %	4 %	6 %	5 %
Temblor	2 %	4 %	2 %	5 %	4 %
Mareos	1 %	1 %	5 %	2 %	3 %
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1 %	2 %	4 %	4 %	3 %
Agitación	0 %	2 %	3 %	4 %	3 %

* Reacciones adversas observadas en ≥ 2 % de los pacientes tratados con REXULTI y con una incidencia mayor que en los pacientes que recibieron un placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Esquizofrenia

Síntomas extrapiramidales (SEP)

La incidencia de reacciones adversas informadas relacionadas con síntomas extrapiramidales, excepto acatisia, fue 5 % para los pacientes tratados con REXULTI contra 4 % para los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de acontecimientos de acatisia para pacientes tratados con REXULTI fue 6 % contra 5 % para los pacientes que recibieron placebo.

En los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo y de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, se reunieron datos de manera objetiva según la SAS para los síntomas

extrapiramidales, la BARS para la acatisia y la AIMS para la discinesia. La media del cambio respecto del inicio en la última visita para los pacientes tratados con REXULTI para la SAS, la BARS y la AIMS era comparable con la de los pacientes que recibieron placebo. El porcentaje de pacientes que presentaron un cambio de normal a anormal fue mayor entre los pacientes tratados con REXULTI que entre los pacientes tratados con placebo para la BARS (2 % contra 1 %) y la SAS (7 % contra 5 %).

Acatisia

De los estudios clínicos a dosis fijas parece existir una relación de dosis respuesta con la acatisia, en pacientes tratados con brexpiprazol, con una creciente frecuencia con dosis más altas. La incidencia de acatisia en los grupos de 1 mg/día, 2 mg/día, y 4 mg/día de brexpiprazol, fue del 3.0 %, 4.6 %, y 6.5 %, respectivamente, en comparación con 5.2 % de los sujetos en el grupo placebo.

La incidencia de acatisia en los estudios controlados a corto plazo (5.4 %) fue similar a la incidencia encontrada en los estudios abiertos a largo plazo (5.7 %).

Riesgo de suicidio

En los estudios controlados a corto plazo, los Eventos Adversos que Surgen Durante el Tratamiento (EASDT) relacionados al riesgo de suicidio, fueron reportados en 8 sujetos (0.5 %, 2 eventos graves, 1 condujo a la discontinuación) en todos los grupos de tratamiento de brexpiprazol y 3 sujetos (0.4 %, ninguno grave) en el grupo placebo. En los estudios abiertos a largo plazo, los EASDT relacionados al riesgo de suicidio fueron reportados en 23 sujetos (1.6 %). En total, en el programa de desarrollo clínico de brexpiprazol, ocurrió una muerte debida a suicidio, considerado por el investigador como no relacionado con el medicamento del estudio. Los casos reportados espontáneamente indicaron un suicidio consumado y un intento de suicidio, informados en el marco post-comercialización.

Prolongación del intervalo QT

En los estudios controlados a corto plazo con brexpiprazol, 3 EASDT relacionados a prolongación del QT fueron reportados en el grupo de 2 mg a 4 mg (0.3 %), en comparación con 3 EASDT (0.5 %) reportados en los sujetos que recibieron placebo. La incidencia de EASDT en los estudios a largo plazo fue similar al de los estudios a corto plazo.

Los efectos de brexpiprazol en dosis terapéuticas (4 mg) y supra-terapéuticas (12 mg) sobre el intervalo QT, fueron evaluadas en sujetos con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, en un estudio de brazo paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino). El análisis de subgrupos de este estudio sugirió que la prolongación del QTC fue mayor en las mujeres que en los hombres (véase la sección “Propiedades de farmacodinamia”).

Ganancia de peso

En los estudios controlados a corto plazo, el porcentaje de sujetos con ganancia de peso clínicamente significativa (aumento de ≥ 7 % desde el registro basal en el peso corporal) fue de 9.1 % en el grupo de 2 mg/día a 4 mg/día de brexpiprazol, en comparación con 3.8 % en el grupo placebo.

En el estudio abierto a largo plazo, el porcentaje de sujetos con ganancia de peso clínicamente significativa (aumento de ≥ 7 % en el peso corporal) en cualquier visita, fue del 20.7 % y 0.4 % de los sujetos suspendieron el tratamiento debido al aumento de peso. En los sujetos que tuvieron una ganancia de peso ≥ 7 % desde el registro basal, el aumento de peso con el paso del tiempo llegó a una media de ganancia hasta de 10.2 kg a la semana 52. La media del cambio en el peso corporal en forma global en el grupo de brexpiprazol en el estudio abierto a largo plazo, fue de 2.1 kg en la semana 52.

Prolactina

La incidencia de aumento de prolactina en sangre fue del 0.9 % en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol, en comparación con 0.5 % en el grupo en los estudios controlados a corto plazo. Frecuencias más elevadas de aumento de prolactina (1.5 % *versus* 0.60 %) fueron observadas en mujeres en comparación a los hombres en los estudios a corto plazo. Adicionalmente, las frecuencias de elevación de prolactina $> 1 \times$ ALN en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol fueron del 13.7 % en mujeres *versus* 6.4 % en placebo y 11.1 % en hombres *versus* 10.3 % en el grupo placebo.

Síndrome neuroléptico maligno

Un complejo de síntomas potencialmente fatales referido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con brexpiprazol (véase la sección “Advertencias especiales y precauciones para su uso”).

Nausea

Con la náusea, la incidencia reportada en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol fue del 2.3 % en total en los estudios controlados a corto plazo, en comparación a 2.0 % en el grupo placebo; con el vómito, estas incidencias fueron del 1.0 % en los grupos tratados con brexpiprazol, en comparación al 1.2 % en el grupo placebo.

En términos de diferencias del género, hubo frecuencias más altas de náusea (4.8 % *versus* 2.8 %) y vómito (4.6 % *versus* 1.4 %) en mujeres, en comparación a los hombres, entre los sujetos tratados con brexpiprazol en los estudios a corto plazo que en los sujetos que recibieron placebo: la frecuencia de náusea fue del 2.8 % en los hombres *versus* 3.2 % en mujeres y para el vómito la frecuencia fue del 3.0 % en los hombres *versus* 2.6 % en las mujeres (véase la sección “Propiedades de farmacocinética”).

Trastorno depresivo mayor

Síntomas extrapiramidales (SEP)

La incidencia de las reacciones adversas relacionadas con los síntomas extrapiramidales (SEP), incluida la acatisia, fue 6 % para los pacientes tratados con REXULTI + ADT contra 3 % para los pacientes tratados con placebo + ADT. La incidencia de acontecimientos de acatisia para los pacientes tratados con REXULTI + ADT fue 9 % contra 2 % para los pacientes tratados con placebo + ADT.

En los estudios de 6 semanas, comparativos con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor, se reunieron datos de forma objetiva según la escala Simpson-Angus (SAS, por sus siglas en inglés) para los síntomas extrapiramidales, la escala de acatisia de Barnes (BARS, por sus siglas en inglés) y la escala de movimientos involuntarios anormales (AIMS, por sus siglas en inglés) para la discinesia. La media del cambio respecto del inicio en la última visita para los pacientes tratados con REXULTI + ADT para la SAS, la BARS y la AIMS era comparable con la de los pacientes que recibieron placebo. El porcentaje de pacientes que presentaron un cambio de normal a anormal fue mayor entre los pacientes tratados con REXULTI + ADT que entre los pacientes tratados con placebo + ADT para la BARS (4 % contra 0,6 %) y la SAS (4 % contra 3 %).

Esquizofrenia y Trastorno Depresivo Mayor

Distonía

Podrían producirse síntomas de distonía en pacientes susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas se pueden manifestar al administrar dosis bajas, se producen con

más frecuencia y con una mayor gravedad con una potencia alta y dosis más altas de los fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un mayor riesgo de distonía aguda en varones y en pacientes más jóvenes.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación anterior a la autorización de comercialización de REXULTI

A continuación, se muestran otras reacciones adversas (frecuencia ≥ 1 % y mayor que en el grupo que recibió un placebo) en los estudios comparativos con placebo a corto plazo en pacientes con trastorno depresivo mayor y esquizofrenia. La siguiente lista no incluye reacciones adversas: 1) para las que la posibilidad de que el fármaco fuera la causa era remota, 2) que eran tan generales que no eran informativas, 3) que no se consideraba que tuvieran implicaciones clínicamente significativas o 4) en las que se observó a una tasa igual o menor que el placebo.

Trastornos oculares: Visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia

Infecciones e infestaciones: Infección urinaria

Exploraciones: Aumento de la prolactina en sangre

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia

Trastornos psiquiátricos: Sueños anómalos, insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hiperhidrosis

Experiencia posterior a la comercialización

Durante la experiencia de uso de REXULTI posterior a su aprobación se observó la siguiente reacción adversa. Debido a que los informes sobre estas reacciones son voluntarios y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación de causalidad entre ellas y la exposición al fármaco de manera eficaz.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome neuroléptico maligno

Reporte de reacciones adversas sospechosas

Es importante el reporte de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o por vía telefónica a ANMAT responde 0800-333-1234.

Sobredosis

El lavado gástrico y el tratamiento con un emético pueden ser útiles inmediatamente después de una sobredosis. Debe obtenerse un electrocardiograma en caso de sobredosis y si se presenta prolongación del intervalo QT, debe instituirse el monitoreo cardíaco.

De otra manera, el manejo de la sobredosis debe concentrarse en terapia de soporte, mantenimiento de una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación y manejo de los síntomas. La estrecha supervisión médica y monitoreo deben continuar hasta la recuperación del paciente.

La administración oral de carbón activado y sorbitol (50 g/240 mL), administrados una hora después de la ingestión de una dosis oral de 2 mg oral de brexpiprazol, disminuyó la C_{max} y ABC de brexpiprazol en aproximadamente 5 % a 23 % y 31 % to 39 % respectivamente; sin embargo no existe suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado, en el tratamiento de la sobredosis con brexpiprazol.

A pesar de que no existe información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis de brexpiprazol, es improbable que la hemodiálisis sea de utilidad en el manejo de la sobredosis debido a que brexpiprazol se une altamente a las proteínas del plasma.

Si usted toma más dosis que la prescrita de Rexulti[®], contacte a la sala de emergencias de su hospital más cercano o el servicio de información toxicológica:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Alternativamente otros centros de toxicología.

Naturaleza y contenido del envase

REXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos

28 comprimidos recubiertos en blísters de Aluminio/PVC.

Precauciones especiales para almacenamiento

Almacenar por debajo de 30°C.

Vida de útil

3 años

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

Titular de la Autorización de Comercialización:

Lundbeck Argentina S.A.,

Heredia 553 (C1427CNG), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fabricado por:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory,

463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima, Japón

Empaque primario y secundario por:

Elaiapharm S.A., 2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides – Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, Francia

Importado y comercializado por:

Lundbeck Argentina S.A.,

Heredia 553 (C1427CNG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado No. 59226
Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-55388944- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO 2 PROD. REXULTI.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.08 15:19:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.08 15:19:21 -03:00