



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-88769217-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-88769217-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 la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada REXULTI / BREXPIRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BREXPIRAZOL 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg; aprobado por Certificado N° 59.226.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION 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 de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada REXULTI / BREXPIRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BREXPIRAZOL 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-04306200-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.226, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-88769217-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.28 10:21:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.28 10:21:56 -03:00

Proyecto de Prospecto

REXULTI®
BREXPIRAZOL
1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Japonesa

Composición

El principio activo es brexpiprazol.

Cada comprimido recubierto de REXULTI® 1 mg contiene brexpiprazol 1 mg. Los excipientes son lactosa monohidrato 47,4 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropil celulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropil celulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry amarillo 3 mg (hipromelosa 2910 (6cP) 2,1 mg, talco 0,3 mg, dióxido de titanio 0,54 mg, óxido de hierro (amarillo) E 172 0,06 mg), agua purificada q.s..

Cada comprimido recubierto de REXULTI® 2 mg contiene brexpiprazol 2 mg. Los excipientes son lactosa monohidrato 46,4 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropil celulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropil celulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry verde 3 mg (hipromelosa 2910 (6cP) 2,1 mg, talco 0,3 mg, dióxido de titanio 0,555 mg, óxido de hierro (amarillo) E 172 0,036 mg, óxido ferroso-férrico E 172 0,009 mg), agua purificada q.s..

Cada comprimido recubierto de REXULTI® 3 mg contiene brexpiprazol 3 mg. Los excipientes son lactosa monohidrato 45,4 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropil celulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropil celulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry púrpura 3 mg (hipromelosa 2910 (6cP) 2,1 mg, talco 0,3 mg, dióxido de titanio 0,5811 mg, óxido de hierro (rojo) E 172 0,0105 mg, óxido ferroso-férrico E 172 0,0084 mg), agua purificada q.s..

Cada comprimido recubierto de REXULTI® 4 mg contiene brexpiprazol 4 mg. Los excipientes son lactosa monohidrato 44,4 mg, almidón de maíz 20 mg, celulosa microcristalina 10 mg, hidroxipropil celulosa de baja sustitución 10 mg, hidroxipropil celulosa 1 mg, estearato de magnesio 0,6 mg, Opadry blanco 3 mg (hipromelosa 2910 (6cP) 2,1 mg, talco 0,3 mg, dióxido de titanio 0,6 mg), agua purificada.

Acción terapéutica

Antipsicótico.

Código ATC: N05AX16

Indicaciones

REXULTI está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV) 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

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 de 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	109	96.39	-11.49	-3.86	0.1959

	(4 mg/día)		(15.73)	(2.10)	(-9.71, 2.00)	
	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

Estudio	Grupo de tratamiento	n	Medidas secundarias clave de eficacia: CGI-S			
	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.

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 L/kg \pm 0.418 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 [14 C], 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 (\pm 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

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 se reduce a 3 mg una vez al día (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 se reduce a 3 mg una vez al día (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 $\alpha 1$ -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

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.

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, se debe reducir a 3 mg una vez al día (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) se debe reducir a 3 mg una vez al día (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 3: 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

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. Los pacientes con riesgo incrementado de estas reacciones adversas (tales como los ancianos) o en riesgo incrementado de desarrollar complicaciones de la hipotensión, incluyendo aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con antihipertensivos, historia de enfermedad cardiovascular (ejemplo insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, isquemia, anormalidades de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como 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.

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.

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

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

Clase de Órganos y Sistemas	Muy comunes	Comunes	Poco comunes	Desconocidos
Trastornos vasculares			Tromboembolismo o 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 y del tejido conectivo		Dolor de espalda Dolor en extremidades	Mialgias	Rabdomiolisis
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 en sangre, se basa en los criterios de “Potencialmente Clínicamente Relevante” (PCR) de $> 1 \times$ Arriba del Límite Normal (ALN).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síntomas extrapiramidales (SEP)

La acatisia es el SEP más frecuentemente reportado como RAF en el grupo de 2 mg/día a 4 mg/día de brexpiprazol (5.6 %) en comparación al 4.5 % en el grupo de placebo, seguido por temblor (2.7 %) comparado a 1.2 % con placebo.

Las incidencias de otras reacciones adversas al fármaco relacionadas a SEP, reportadas en los estudios clínicos controlados a corto plazo, son disquinesia (0.4 %), trastornos extrapiramidales (1.8 %) y Parkinsonismo (0.4 %).

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”).

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 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-88769217- LUNDBECK - Prospectos - Certificado N59.226

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.16 11:45:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.16 11:45:23 -03:00