

REXULTI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

REXULTI

Brexpiprazol

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía de administración: Oral

2. COMPOSICIÓN

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 0,25 mg contiene:

Brexpiprazol 0,25 mg

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 0,5 mg contiene:

Brexpiprazol 0,5 mg

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 1 mg contiene:

Brexpiprazol 1 mg

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 2 mg contiene:

Brexpiprazol 2 mg

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 3 mg contiene:

Brexpiprazol 3 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro u óxido ferroso férrico.

Cada Comprimido Recubierto de REXULTI de 4 mg contiene:

Brexpiprazol 4 mg

Los excipientes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio.

Contiene lactosa

Indicaciones terapéuticas

Brexpiprazol está indicado en pacientes adultos para:

- Administrar como tratamiento adyuvante a los antidepresivos, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM)
- Tratamiento de la esquizofrenia

Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)

N05AX16

3. DOSIS, SEGÚN LA EDAD, FORMA DE USAR Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración oral una vez al día con o sin alimentos

3.1 Dosificación y Método de Administración

Trastorno Depresivo Mayor

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol como tratamiento adyuvante es de 0,5 mg o 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis de 1 mg/día y hasta la dosis objetivo de 2 mg/día debe ocurrir a intervalos de hasta 1 semana, en base a la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día. Periódicamente reevaluar para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada del tratamiento.

Esquizofrenia

La dosis inicial recomendada de brexpiprazol en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, es de 1 mg una vez al día los días 1 a 4. El rango de dosis objetivo recomendada es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Titular a 2 mg una vez al día en el Día 5 hasta el Día 7, a continuación, a 4 mg en el Día 8 en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

función de la respuesta y la tolerabilidad clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

3.2 Precauciones de la dosificación

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Ajuste de la dosificación en la insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o terminal (depuración de creatinina CLcr < 60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día para pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para pacientes con esquizofrenia.

Tabla 1 **Modificaciones en la Dosis en Pacientes Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para su Administración Concomitante con Inhibidores/Inductores del CYP**

Factores	Dosis ajustada
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos	Administrar la mitad de la dosis habitual
Metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos que toman inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Pacientes que Toman Inhibidores del CYP2D6 y/o Inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores potentes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis habitual
Inhibidores potentes del CYP3A4	
Inhibidores potentes/moderados del CYP2D6 con inhibidores potentes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis habitual
Pacientes que Toman Inductores del CYP3A4	
Inductores potentes del CYP3A4**	Duplicar la dosis habitual durante 1 a 2 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

***REXULTI puede ser administrado sin ajuste de dosis en pacientes con TDM cuando se administra con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina).**

**** Si se interrumpe el inductor del CYP3A4 coadministrado, reducir la dosis al nivel original durante 1 a 2 semanas.**

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS

5.1 Advertencias y Precauciones

5.1.1 Advertencias y Precauciones Específicas del Producto

Aumento de la Mortalidad en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionada a la Demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el medicamento de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el medicamento era aproximadamente 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo placebo. Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Reacciones Adversas Cerebrovasculares

En los estudios controlados con placebo con algunos medicamentos antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), que incluyeron muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo.

Riesgo de Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas y el trastorno depresivo mayor (TDM). La terapia con medicamentos debe ir acompañada de una estrecha supervisión y el tratamiento clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo.

En análisis agrupados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos, y más de 4,400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos suicidas y los comportamientos en pacientes de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

24 años o menos fueron mayores en los pacientes tratados con antidepresivos que en los tratados con placebo.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Otros signos pueden ser la elevación de los niveles de creatina fosfocinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, deben interrumpirse todos los medicamentos antipsicóticos incluido el brexpiprazol. Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial de la terapia de medicamentos debe ser considerada cuidadosamente.

Discinesia Tardía

En pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos puede desarrollarse un síndrome de movimientos involuntarios, potencialmente irreversibles y discinéticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los sujetos de edad avanzada, especialmente las mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, cuáles son los pacientes propensos a desarrollar el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

Parámetros Metabólicos

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes tratados con antipsicóticos deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben ser monitoreados regularmente para detectar el empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de Peso y Dislipidemia

Los medicamentos antipsicóticos se han asociado con cambios en el metabolismo, incluido el aumento de peso y la dislipidemia. Se recomienda el control clínico de peso.

Aumento de peso

Esquizofrenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 10,5% y 10,2% en los grupos de REXULTI 2 y 4 mg/día, respectivamente, en comparación con 4,1% en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios a corto plazo en la última visita fue 1,2 kg para los grupos de REXULTI 2 y 4 mg/día en comparación con 0,2 kg en el grupo de placebo.

En los estudios de esquizofrenia en diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita fue de 1,1 kg.

TDM

El porcentaje de pacientes en los estudios de dosis fija a corto plazo que tuvieron un aumento de potencial y clínicamente relevante en el peso corporal (>7%) fue de 4,8 % y 2,2 % en los grupos de REXULTI 2 y 3 mg/día, respectivamente, en comparación con 2,0 % en el grupo placebo.

El incremento medio de peso corporal en los estudios de dosis fija a corto plazo en la última visita fue de 1,6 kg en ambos grupos de REXULTI de 2 y 3 mg/día en comparación con 0,3 kg en el grupo placebo.

En los estudios de depresión de diseño abiertos a largo plazo, el cambio medio en el peso corporal desde el valor basal hasta la última visita, fue de 2,7 kg.

Lípidos

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol en ayuno, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI y placebo.

TDM

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con TDM, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI y placebo.

Hipotensión Ortostática y Síncope

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática pueden incluir mareos, vértigo y taquicardia. Generalmente, estos riesgos son mayores en el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas o con riesgo elevado de desarrollar complicaciones a causa de hipotensión, incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, tratamiento con medicación antihipertensiva, antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados con antipsicóticos. En tales pacientes, considerar el uso de una dosis inicial más baja y la titulación más lenta y monitorear los signos vitales ortostáticos.

Convulsiones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Al igual que con otros medicamentos antipsicóticos, brexpiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de 65 años o más.

Regulación de la Temperatura Corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los antipsicóticos. Se recomienda precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes que presentarán las condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Brexpiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del Control de Impulsos/Conductas Compulsivas

Muy raramente se han reportado informes post-comercialización de trastornos del control de impulsos, incluyendo juegos de azar, en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial de los receptores de dopamina. Los pacientes con historia previa de trastornos del control de impulsos pueden estar en riesgo aumentado y deben ser monitoreados cuidadosamente. Debido a que los pacientes podrían no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los médicos pregunten a los pacientes o sus cuidadores en forma específica acerca del desarrollo de nuevos o el aumento de trastornos del control de impulsos u otras conductas compulsivas mientras están siendo tratados con brexpiprazol. Debe hacerse énfasis que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados a trastornos subyacentes. Las conductas compulsivas podrían resultar en daño al paciente y a otras personas, si no son reconocidos.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han notificado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha notificado agranulocitosis (incluidos los casos fatales) con otros agentes de esta clase.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos o recuento absoluto de neutrófilos preexistente y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con un recuento bajo de glóbulos blancos o bajo recuento absoluto de neutrófilos o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realice un hemograma completo durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, considere la interrupción de REXULTI ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se debe vigilar a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa. Si se producen síntomas o signos, tales como fiebre o signos de infección, se debe tratar rápidamente. Descontinuar REXULTI en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos $<1000 / \text{mm}^3$ y realizar conteo de glóbulos blancos hasta la recuperación.

Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caída al iniciar el tratamiento antipsicótico y recurrentemente para pacientes en tratamiento antipsicótico a largo plazo.

5.1.2 Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Al igual que con otros antipsicóticos que tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor hasta estar seguros de que la terapia con brexpiprazol no los afecta negativamente.

5.2 Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) generalmente tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día para los pacientes con esquizofrenia. En pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (clases A, B y C de Child-Pugh), el ABC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), comparada con la de sujetos sanos pareados, se incrementó 24% en la insuficiencia hepática leve, aumentó 60% en la insuficiencia hepática moderada y no cambió en la insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal; por lo tanto, la dosis máxima recomendada es 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en pacientes con esquizofrenia. En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min), el ABC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), comparado con los sujetos sanos pareados, se incrementó en 68%, mientras que su Cmax no se modificó.

5.2.1 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de brexpiprazol durante el embarazo o la lactancia; por lo tanto, la administración de brexpiprazol en el embarazo, en madres que amamantan, o en mujeres en edad fértil, requiere que se evalúen los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos para la madre y el niño.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los recién nacidos expuestos a los medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han reportado casos de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas se han autolimitado, en otros casos los recién nacidos han requerido ingresar a la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.

Se desconoce el efecto de brexpiprazol sobre el trabajo de parto y el parto mismo en los seres humanos. El parto en las ratas no se vio afectado por brexpiprazol.

Brexpiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si brexpiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir la interrupción de la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el riesgo que conlleva la interrupción del medicamento para la madre.

5.2.2 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada sistemáticamente.

5.2.3 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de brexpiprazol no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En los estudios a largo plazo no se identificaron nuevas preocupaciones de seguridad en pacientes mayores de 65 años con TDM (N=132) tratados con 1-3 mg de REXULTI, como tratamiento adyuvante a la terapia antidepresiva continuada durante 26 semanas. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada debe administrarse con precaución, usualmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK), el perfil de PK de la administración oral una vez al día de Brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días), como terapia complementaria en el tratamiento de sujetos de edad avanzada (70 a 85 años de edad, N = 11) con TDM, fue comparable al de los sujetos adultos con TDM.

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellos tratados con placebo.

5.2.4 Otras Poblaciones Especiales

No se requiere ajuste de la dosis de Brexpiprazol en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase 9.2.4 Poblaciones especiales].

6. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Brexpiprazol es predominantemente metabolizado por la CYP3A4 y CYP2D6. Con base en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa, la dosificación debe ajustarse a la mitad de la dosis recomendada en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP2D6 o CYP3A4. En función de las estimaciones de los análisis de PK de la población, se espera que los metabolizadores rápidos (EM) del CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 o los metabolizadores lentos (PM) del CYP2D6 que reciben inhibidores potentes del CYP3A4, tengan concentraciones de Brexpiprazol de 4 a 5 veces más altas aproximadamente; posteriormente, la dosis de Brexpiprazol debe ser acompañada con una reducción de su dosis a ¼ de la dosis recomendada en estas situaciones *[véase Dosis, de acuerdo a la edad, forma de usar y vía de administración]*.

Si se utiliza Brexpiprazol concomitantemente con un potente inductor del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), es necesario aumentar la dosis de Brexpiprazol en dos veces y ajustar aún más que en función de la respuesta clínica *[véase Dosis, de acuerdo a la edad, forma de usar y vía de administración]*.

6.1 Medicamentos

Potencial de otros Medicamentos para Afectar a BREXPIPRAZOL:

Quinidina y Otros Inhibidores Potentes del CYP2D6

La co-administración de una dosis única de 2 mg por vía oral de brexpiprazol con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94%.

Ketoconazol y Otros Inhibidores Potentes del CYP3A4

La coadministración 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, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97%.

Ticlopidina y Otros Inhibidores del CYP2B6

La coadministración de una dosis oral única de 2 mg brexpiprazol con ticlopidina (250 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor del CYP2B6, no tuvo efecto sobre brexpiprazol.

Rifampicina y otros Inductores del CYP3A4

La coadministración 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, dio como resultado en un 31% y un 73% de disminución aproximada en la C_{max} y AUC de brexpiprazol.

Modificadores del pH del Ácido Gástrico

La coadministración de omeprazol (40 mg una vez al día, 5 días), un inhibidor de la bomba de protones ampliamente utilizado (IBP), con una dosis oral única de brexpiprazol (4 mg) no produjo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ningún efecto sobre la absorción de brexpiprazol. Tampoco se espera que otros modificadores del pH del ácido gástrico (IBP, antagonistas del receptor H₂, etc.) afecten la absorción de brexpiprazol.

Potencial de BREXPIPRAZOL para Afectar a Otros Medicamentos

Con base en los resultados de los estudios *in vitro*, es poco probable que brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Los estudios clínicos muestran que brexpiprazol oral (2 mg/día, 5 días) no tuvo ningún efecto sobre el metabolismo del dextrometorfano (un sustrato del CYP2D6), lovastatina (un sustrato del CYP3A4) o bupropion (un sustrato del CYP2B6). Brexpiprazol no afecta la absorción de los medicamentos que son sustratos del transportador de BCRP (rosuvastatina) y el transportador de Pgp (fexofenadina).

6.2 Alimentos

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

7. REACCIONES ADVERSAS

7.1 Datos de los ensayos clínicos

DATOS DE ESTUDIOS CLINICOS EN TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos 2% de los pacientes del grupo tratado con 1-3 mg de brexpiprazol + terapia antidepresiva (TAD) y que se observaron con mayor frecuencia que con placebo.

Tabla 2 Reacciones Adversas Reportadas en > 2% de los Pacientes Tratados con Brexpiprazol y que Ocurrieron con Mayor Incidencia que los Pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tratados con Placebo en Estudios Clínicos a Corto Plazo, Controlados con Placebo, en Terapia Adyuvante del TDM

Trastornos oculares	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Constipación, boca seca
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Fatiga
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Nasofaringitis
Investigaciones	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Aumento del peso
Metabolismo y trastornos de la nutrición	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Incremento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Acatisia, mareos, somnolencia, temblor
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i> ($\geq 1\%$ y $<10\%$)	Agitación, ansiedad, insomnio, inquietud

1. Estudios clínicos incluidos (estudios completados a la fecha de corte del 31 de Agosto de 2016): 331-08-211, 331-09-222, 331-10-227, 331-10-228, 331-12-282 y 331-13-214

Las reacciones adversas que ocurrieron con $<2\%$ y con diferencia entre brexpiprazol y placebo $\geq 0.5\%$ en estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, en terapia adyuvante del TDM, consistieron en palpitaciones, blefaroespasma, dolor dental, hipersecreción salival, infección del tracto urinario, aumento de prolactina en sangre, disminución de cortisol en sangre, aumento de la aminotransferasa de aspartado, espasmos musculares, tensión, sudoración nocturna e hipertensión.

Reacciones Adversas Seleccionadas

Síntomas extrapiramidales

En los tres estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de dosis fija y un estudio controlado con placebo, de dosis flexible, de 6 semanas en TDM en pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de eventos relacionados a SEP, excluyendo eventos de acatisia, fue del 5% versus 3% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 8% versus 3% en los pacientes tratados con placebo.

Ganancia de Peso

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en TDM, el promedio del cambio en el peso corporal desde el registro basal hasta la última visita, fue de 2.6 kg (N=2232). La cantidad de pacientes con un incremento $\geq 7\%$ en el peso corporal en la última visita, fue de 22.12% (494/2232) y con una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal, fue del 3.2% (72/2232). A las 52 semanas, la cantidad de pacientes con un incremento $\geq 7\%$ en el peso corporal fue de 28.2% (286/1013) y con una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal fue del 3.7% (37/1013). La ganancia de peso condujo a la discontinuación del medicamento del estudio en el 3.8% (84/2240) de los pacientes.

Hallazgos en la Química Clínica

Glucosa en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en TDM, el 5.22% de los pacientes con niveles basales normales de glucosa en ayuno, experimentaron un cambio desde el valor normal al alto mientras tomaban brexpiprazol, el 24.35% de los pacientes con glucosa en ayuno con valores limítrofes, experimentaron cambios desde el valor limítrofe hacia valor alto. En combinación, el 9.06% de los pacientes con niveles normales o limítrofes de glucosa en ayuno experimentaron cambios hacia valores altos de la glucosa en ayuno durante los estudios a largo plazo en TDM. El promedio del cambio desde el registro basal hasta la última visita en la glucosa en ayuno, en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 3.53 [2.00] mg/dL.

Lípidos en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto, los cambios en los niveles basales de colesterol en ayuno desde normal a elevados, fueron reportados en 8.65% (colesterol total), 3.20% (LDL-colesterol) y los cambios en el valor basal de normal a bajo, fueron reportados en el 13.30% (HDL-colesterol) de los pacientes que tomaron brexpiprazol. De los pacientes con niveles basales normales de triglicéridos, el 17.26% experimentó cambios hacia valores altos y 0.22% experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos. En combinación, el 0.61% de los pacientes con valores normales o limítrofes de triglicéridos en ayuno, experimentaron cambios hacia valores muy altos de triglicéridos en ayuno durante los estudios a largo plazo en TDM. El promedio de los cambios desde el registro basal en las HDL-colesterol en ayuno, LDL-colesterol en ayuno, colesterol en ayuno y triglicéridos en ayuno hasta la última visita en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 2.13 [-2.00] mg/dL, 1.36 [1.00] mg/dL, 0.05 [0.00] mg/dL y 11.46 [8.00] mg/dL, respectivamente.

DATOS DE ESTUDIOS CLINICOS EN ESQUIZOFRENIA

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes en el grupo tratado con 2-4 mg de brexpiprazol y se observaron con mayor frecuencia que con placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 3. Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes Tratados con Brexpiprazol y que Ocurrieron con Mayor Incidencia que en los Pacientes Tratados con Placebo, en los Estudios Clínicos a Corto Plazo, Controlados con Placebo en Esquizofrenia¹

Trastornos Gastrointestinales	
<i>Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)</i>	Diarrea, Náusea
Investigaciones	
<i>Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)</i>	Aumento de Peso, Aumento de la Creatina Fosfoquinasa
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
<i>Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)</i>	Dolor de espalda
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$)</i>	Acatasia, Mareos, Temblor

1. Estudios Clínicos incluidos (completados hasta la fecha de corte del 31 de agosto de 2016): 331-07-203, 331-10-230, 331-10-231, 331-10-002 y 14644A

Las reacciones adversas que ocurrieron en $< 2\%$ y con diferencia de $> 0.5\%$ entre brexpiprazol y placebo en los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia, incluyeron dolor abdominal superior, caries dental, flatulencia, dolor, aumento de la presión sanguínea, aumento de triglicéridos en sangre, dolor en extremidades, mialgias, sedación, tos y exantema.

Síntomas Extrapiramidales

En los estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas en esquizofrenia, en los pacientes tratados con 2-4 mg brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados a SEP reportados, excluyendo eventos de acatasia, fue del 12% versus 10% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatasia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

Ganancia de Peso

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en esquizofrenia, el promedio del cambio en el peso corporal desde el registro basal hasta la última visita, fue de 1.0 kg (N=1468). La cantidad de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal en cualquier visita, fue del 17.9% (226/1257) y con una disminución de $\geq 7\%$ en el peso corporal en cualquier visita, fue del 8.2% (104/1257). La ganancia de peso condujo a la discontinuación del medicamento del estudio en el 0.4% (5/1265) de los pacientes.

Hallazgos en la Química Sanguínea

Glucosa en Ayuno

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en esquizofrenia, el 7% de los pacientes con niveles basales normales de glucosa en ayuno experimentó un cambio desde valor normal hacia nivel alto mientras tomaban brexpiprazol, el 17% de los pacientes con niveles limítrofes de glucosa en ayuno experimentaron cambios desde valores limítrofes hasta niveles altos. En combinación, el 9% de los pacientes con niveles normales o limítrofes en la glucosa en ayuno, experimentaron cambios hasta niveles altos en la glucosa en ayuno durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia. El promedio del cambio desde el valor basal a la última visita en la glucosa en ayuno en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 2.35 [2.00] mg/dL.

Lípidos en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto, los cambios en los valores basales de colesterol en ayuno desde lo normal a altos, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 3% (LDL-colesterol) y los cambios en los registros basales de valores normales a bajos, fueron reportados en el 20% (HDL-colesterol) de los pacientes que tomaron brexpiprazol. De los pacientes con valores basales normales de triglicéridos, el 14% experimentó cambios hacia valores altos y el 0.3% experimentó cambios a valores muy altos de triglicéridos. En combinación, el 0.5% de los pacientes con niveles normales o limítrofes de triglicéridos en ayuno, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayuno durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia. El promedio del cambio desde el registro basal en las HDL-colesterol en ayuno, LDL-colesterol en ayuno, colesterol en ayuno y triglicéridos en ayuno hasta la última visita en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 0.89 [1.00] mg/dL, -0.97 [-1.00] mg/dL, 0.05 [0.00] mg/dL y -0.40 [-2.00] mg/dL, respectivamente.

Hallazgos Adicionales Observados en los Estudios Clínicos de Esquizofrenia

Las reacciones adversas reportadas en la fase de mantenimiento de 52 semanas de un estudio aleatorizado de retiro, controlado con placebo en adultos con esquizofrenia, fueron comparables a las reacciones reportadas en los estudios a corto plazo de dosis fija en esquizofrenia.

7.2 Notificación posterior a la comercialización

Se ha notificado la siguiente reacción adversa durante el período posterior a la comercialización de brexpiprazol. Se desconoce la frecuencia de la reacción adversa notificada.

- Trastornos del sistema nervioso: Síndrome neuroléptico maligno

8. SOBREDOSIS

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con brexpiprazol. El lavado gástrico y el tratamiento con un emético pueden ser útiles inmediatamente después de la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe obtener un electrocardiograma y si está presente la prolongación del intervalo QT, se debe instituir la monitorización cardiaca. De lo contrario, el tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en la terapia de apoyo, manteniendo vías respiratorias, oxigenación y ventilación adecuadas, y tratamiento de los síntomas. La estrecha supervisión y control médico debe continuar hasta que el paciente se recupere.

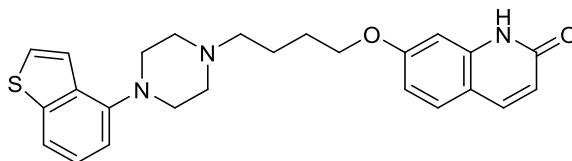
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y AUC de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a un 23% y un 31% a un 39% respectivamente; sin embargo, no hay suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol. Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol, la hemodiálisis es poco probable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis, ya que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Nombre químico de brexpiprazol y su composición estructural:

7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il) piperazin-1-il]butiloxi}quinolin-2(1H)-ona



Brexpiprazol tiene alta afinidad ($K_i < 5$ nM) para varios receptores monoaminérgicos que incluyen receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, dopamina D₂, D₃ y noradrenérgicos α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} y α_{2C} . Brexpiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A}, D₂ y D₃ y como un antagonista en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} y α_{2C} . Brexpiprazol exhibe una afinidad moderada para el receptor de histamina H1 (19 nM) y una afinidad muy débil por el receptor muscarínico M1 (inhibición del 67% a 10 μ M). La ocupación de la respuesta a la dosis y la relación de exposición cerebro/plasma se determinaron in vivo o ex vivo para los receptores D₂/D₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆ y 5-HT₇, así como para el transportador de 5-HT en los estudios preclínicos. Estos resultados son consistentes con las afinidades de unión in vitro e indican que brexpiprazol puede tener actividad potente en varios objetivos en el sistema nervioso central (SNM) con exposiciones plasmáticas importantes.

A pesar de una baja actividad intrínseca en el receptor D₂ y el efecto antipsicótico potente, brexpiprazol mostró baja responsabilidad de la catalepsia (modelo animal para el efecto secundario extrapiramidal) y para inducir discinesia tardía (indicativo de aumento de la sensibilidad post-sinápticas de los receptores D₂). Las potencias de estos efectos fueron similares o inferiores a otros agentes antipsicóticos. Brexpiprazol mostró muy baja tendencia a inducir ptosis (modelo animal para la sedación) y su afinidad de unión relativamente baja al receptor H1 en comparación a la del receptor D₂ sugeriría además un bajo potencial de efecto sedante relacionado al receptor H1.

Brexpiprazol no prolonga la media del QTcI o QTcF en el rango de la dosis clínica (4 mg) o supra-terapéutica (12 mg) y no se ha observado una correlación entre las concentraciones de brexpiprazol y la prolongación del QTcI o QTcF. No se observaron cambios categóricos aparentes, dependientes de la dosis en el QTc y brexpiprazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

9.1.1 Mecanismo de acción

Brexpiprazol se une con alta afinidad a múltiples receptores de serotonina, dopamina y noradrenérgicos; aunque el mecanismo preciso de acción de brexpiprazol en el tratamiento de condiciones psiquiátricas es desconocido, se cree que la farmacología de brexpiprazol está mediada por una combinación de actividades de alta afinidad de unión y funcionales en múltiples receptores monoaminérgicos. Tiene actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina que combina la actividad agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y dopaminérgicos D₂ con actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, con altas afinidades similares en todos estos receptores (K_i: 0,1-0,5 nM). Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en el receptor noradrenérgico $\alpha_{1B/2C}$ con afinidad en el mismo intervalo K_i sub-nanomolar (K_i: 0,2-0,6 nM). La actividad agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}/D₂ en combinación con el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} y $\alpha_{1B/2C}$ de brexpiprazol puede contribuir con la eficacia antipsicótica y antidepresiva.

9.1.2 Resistencia *In Vitro*

Sin datos

9.1.3 Resistencia Clínica

Sin datos

9.2. Propiedades de Farmacocinética (Absorción, Distribución, Biotransformación, Eliminación)

9.2.1 Absorción

Brexpiprazol se absorbe bien tras la administración del Comprimido Recubierto, con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan a las 4,0 horas después de la administración de una sola dosis; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del Comprimido Recubierto es del 95,1%. Las concentraciones en estado estacionario de brexpiprazol se alcanzan a los 10-12 días de dosificación. Brexpiprazol se puede administrar con o sin alimentos. La administración de un Comprimido Recubierto de brexpiprazol 4 mg con una comida estándar rica en grasas no afectó significativamente la C_{max} o AUC de brexpiprazol. Tras la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día, la exposición a brexpiprazol (C_{max} y AUC) aumenta de forma proporcional a la dosis administrada. Los estudios *in vitro* de brexpiprazol no indican que brexpiprazol es un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

9.2.2 Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1,56±0,418 L/kg), lo que indica una distribución extravascular. Brexpiprazol está altamente unido a las proteínas en el plasma (superior al 99%) a la albúmina sérica y la glicoproteína α 1-ácida y su unión a proteínas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática. Con base en los resultados de estudios *in vitro*, la unión a proteínas de brexpiprazol no se ve afectada por la warfarina, diazepam y digitoxina.

9.2.3 Metabolismo y Eliminación

Con base en estudios de metabolismo *in vitro* de brexpiprazol utilizando citocromo P450 humano recombinante (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por el CYP3A4 y CYP2D6. Además, se evaluó el potencial inhibidor *in vitro* de brexpiprazol en MDR1 (P-gp), OAT1, OAT3, OCT2, múltiples fármacos y toxinas extrusoras (MATE1), MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; brexpiprazol solamente se identificó como un inhibidor potencial del transportador de flujo de salida de la BCRP, pero no se consideró como un inhibidor para los otros transportadores analizados.

Brexpiprazol *in vivo* se metaboliza principalmente por medio de enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de las administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y un metabolito principal, DM 3411, son los restos predominantes del medicamento en la circulación sistémica. En estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23,1% al 47,7% de la exposición a brexpiprazol (AUC) en el plasma. Cabe señalar que los estudios preclínicos *in vivo* han demostrado que a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes de brexpiprazol, las exposiciones del cerebro a DM-3411 estaban por debajo del límite de detección. Por lo tanto, DM-3411 se considera que no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

Con base en los resultados de los datos *in vitro*, brexpiprazol mostró poca o ninguna inhibición de las isoenzimas del CYP450.

Después de una dosis oral única de brexpiprazol marcado [¹⁴C]-l, aproximadamente el 24,6% y el 46% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol sin cambios se excretó en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente del Comprimido Recubierto vía oral de brexpiprazol después de la administración una vez al día es de 19,8 (±11,4) mL/h/kg. Después de la administración una vez al día múltiple de brexpiprazol, la eliminación terminal de vida media de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, es de 91,4 horas y 85,7 horas, respectivamente.

9.2.4 Poblaciones especiales

Edad/género

Después de la administración de una dosis única de brexpiprazol (2 mg), los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol similar (AUC y C_{max}) en comparación con los sujetos adultos (18-45 años) y los sujetos femeninos mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol un 40% a 50% más alta, aproximadamente (AUC y C_{max}) en comparación con los sujetos masculinos. La evaluación farmacocinética de la población identificó a la edad y el sexo femenino como covariables estadísticamente significativas que afectan la PK de brexpiprazol, pero los efectos sobre la farmacocinética no fueron considerados clínicamente relevantes.

Raza

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Aunque no se realizó ningún estudio específico de farmacocinética para investigar los efectos de la raza sobre la disposición de brexpiprazol, la evaluación de farmacocinética de la población no reveló ninguna evidencia de diferencias clínicamente significativas relacionadas con la raza en la farmacocinética de brexpiprazol.

Metabolizadores Lentos del CYP2D6

Aproximadamente el 8% de los sujetos de raza blanca y del 3% al 8% de los sujetos de raza negra/afroamericanos carecen de la capacidad para metabolizar los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML), mientras que el resto son metabolizadores rápidos (MR). La evaluación farmacocinética de la población muestra que los ML del CYP2D6 tienen 47% mayor exposición a brexpiprazol en comparación con los MR.

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.

10. EFICACIA CLÍNICA

Trastorno Depresivo Mayor

La eficacia de brexpiprazol en el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM) se demostró en tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija y un estudio clínico de dosis flexibles con un activo de referencia, en pacientes adultos que cumplieran los criterios del DSM-IV-TR para el TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia previa con antidepresivos (1 a 3 cursos) en el episodio actual y que también demostraron una respuesta inadecuada a lo largo de las 8 semanas de tratamiento prospectivo antidepresivo (escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada, o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada durante la fase prospectiva del tratamiento antidepresivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejora sustancial durante todo el curso del tratamiento.

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la escala de Valoración de la Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), una escala de 10 elementos aplicada por el médico clínico, utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva (tristeza aparente, tristeza reportada, tensión interna, reducción del sueño, reducción del apetito, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad de sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas). El criterio de valoración secundario clave fue la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), un instrumento de autoevaluación de 3 elementos utilizado para evaluar el impacto de la depresión en tres dominios del funcionamiento (trabajo/escuela, vida social y vida familiar) con cada elemento calificado desde 0 (nada) a 10 (extremo).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En la aleatorización, la media de la puntuación total de la MADRS fue de 27. En los tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD en la reducción de la media de las puntuaciones totales de la MADRS. Brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día también demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD para mejorar el funcionamiento según lo medido mediante la puntuación media de la SDS. Brexpiprazol en dosis de 2 a 3 mg/día + terapia antidepresiva (TAD), también mostró una mayor mejoría estadísticamente significativa sobre la puntuación total de la escala MADRS, que el tratamiento con placebo + TAD en el estudio de dosis flexibles. A continuación, se muestran los resultados de los parámetros primarios y secundarios clave de eficacia en los estudios tanto de dosis fija como flexibles. En los tres estudios clínicos de dosis fija, el análisis concentrado de la tasa de respuesta proporcionó soporte a la eficacia de brexpiprazol + TAD con 2 mg/día y 3 mg/día. La tasa de respuesta fue más alta en los grupos tratados con 2 y 3 mg/día de brexpiprazol + TAD (28.0%) en comparación al tratamiento con placebo + TAD (21.1%).

Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencia de respuesta diferente basada en la edad, el género, la raza o la elección del antidepresivo prospectivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4 Resumen de los Resultados de Eficacia de Estudios Pivote en el Tratamiento Adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia ^a (IC 95%)
Medida primaria de eficacia: MADRS					
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD [†]	175	26,87 (5,71)	-8,36 (0,64)	-3,21 (-4,87, -1,54)
	Placebo + TAD	178	27,32 (5,64)	-5,15 (0,63)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	213	26,48 (5,29)	-8,29 (0,53)	-1,95 (-3,39, -0,51)
	Placebo + TAD	203	26,46 (5,20)	-6,33 (0,53)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD*	191	27,05(5,67)	-10,4 (0,63)	-2,30 (-3,97, -0,62)
	Placebo + TAD	192	26,20 (6,20)	-8,07 (0,61)	--
4	brexpiprazol (2-3 mg/día) + TAD	191	25,28 (5,02)	-6,04 (0,43)	-1,48 (-2,56, -0,39)
	Placebo + TAD	205	25,39 (5,19)	-4,57 (0,41)	--
Medición secundaria clave de la eficacia SDS					
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD	167	6,03 (1,94)	-1,35 (0,17)	-0,46 (-0,88, -0,03)
	Placebo + TAD	170	6,34 (2,15)	-0,89 (0,17)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	201	5,81 (2,25)	-1,26 (0,15)	-0,48 (-0,88, -0,08)
	Placebo + TAD	194	5,62 (1,90)	-0,78 (0,15)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD	187	5,61 (2,35)	-1,63 (0,18)	-0,22 (-0,66, 0,23)
	Placebo + TAD	200	5,60 (2,17)	-1,41 (0,17)	--
4	brexpiprazol (2-3 mg/día) + TAD	191	5,57 (1,74)	-0,97 (0,12)	-0,23 (-0,52, 0,07)
	Placebo + TAD	205	5,73 (1,95)	-0,74 (0,11)	--

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado

* Dosis estadística y significativamente superior al placebo

^a Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Esquizofrenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La eficacia de brexpiprazol en adultos con esquizofrenia, se demostró en tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para la esquizofrenia.

El criterio de valoración primario de la eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) utilizando el análisis de MMRM. El instrumento principal para la evaluación de la eficacia fue la Escala de Síndromes Positivos y Negativos, un inventario de varios elementos validado compuesto de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada y la ansiedad/depresión. La puntuación total de PANSS puede variar de 30 (síntomas ausentes) hasta 210 (extremo).

El criterio de valoración secundario clave de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Impresión Clínica Global - Severidad de la Enfermedad (CGI-S), una escala validada que es aplicada por el médico clínico, que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general, en una escala de 1 (normal, sin enfermedad) a 7 puntos (extremadamente enfermo).

En dos estudios de dosis fija, brexpiprazol en dosis de 4 mg/día demostró eficacia sobre placebo en la puntuación total de la escala PANSS y mostró mayor mejoría en la puntuación de la escala CGI-S en comparación con placebo. En dos estudios de dosis fija, brexpiprazol en dosis de 2 mg/día demostró eficacia sobre placebo en la puntuación total de la escala PANSS. A continuación, se muestran los resultados de los parámetros primarios y secundarios clave de eficacia en los estudios de dosis fija. En los tres estudios clínicos de dosis fija, los análisis concentrados de la tasa de respuesta proporcionaron soporte a la eficacia de brexpiprazol 2 mg/día y 4 mg/día. La tasa de respuesta fue más alta en el grupo de 4 mg/día de brexpiprazol (42.5%) y 2 mg/día (39.0%) en comparación al placebo (28.5%).

Se evaluaron los efectos de brexpiprazol a través de diversos parámetros secundarios pre-especificados; aspectos específicos de los síntomas de esquizofrenia (puntuación de la Sub-escala de Síntomas Positivos de la PANSS, puntuación de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS, puntuación del Componente de Excitación [PEC] de la PANSS, los factores de Marder de la PANSS sobre Síntomas Positivos, Síntomas Negativos, Pensamientos Desorganizados, Excitación/Hostilidad Descontrolada y Ansiedad/Depresión), mejoría en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) y Funcionamiento (escala de Desempeño Personal y Social y la Evaluación Global de Funcionamiento [GAF, estudio de mantenimiento 5 únicamente]). También se llevó a cabo el análisis de la respuesta (definida como la mejoría del 30% en la puntuación total de la PANSS comparada con el registro basal y una puntuación de 1 en la escala CGI-I (mejoría mucho mayor) o 2 [muy mejorado]) y de la discontinuación por falta de eficacia. En el estudio 1 se observó el cambio en la mejoría desde el registro basal hasta la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo, en las puntuaciones de la Sub-escala de Síntomas Positivos de la PANSS (2 mg y 4 mg) y de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS (2 mg y 4 mg), la puntuación del PEC (2 mg y 4 mg), los factores de Marder de la PANSS de Síntomas Positivos, Negativos, Pensamientos Desorganizados y Excitación/Hostilidad Descontrolada (2 mg y 4 mg); la puntuación de la CGI-I (2 mg y 4 mg) y en la puntuación del PSP (2 mg); la tasa de respuesta con brexpiprazol en la semana 6 (2 mg y 4 mg) fue mayor y la tasa de discontinuación por falta de eficacia (4 mg/día) fue menor que con placebo. En el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estudio 2, el cambio en la mejoría desde el registro basal a la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo, en las puntuaciones de las Sub-escalas de Síntomas Positivos y Síntomas Negativos de la PANSS, la puntuación del PEC, los factores de Marder de la PANSS sobre Síntomas Negativos, Pensamiento Desorganizado y Hostilidad/Excitación Descontrolada con la dosis de 4 mg y el factor de Marder de la PANSS para Ansiedad/Depresión con las dosis de 2 mg y 4 mg; la puntuación en la CGI-I (2 mg y 4 mg) y la puntuación del PSP (4 mg); la tasa de respuesta en la semana 6 fue mayor con brexpiprazol en la dosis de 4 mg que con placebo. En el estudio 3 el cambio en la mejoría desde el registro basal a la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo en la puntuación de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS (2 mg y 4 mg), en la puntuación del PEC (2 mg), los factores de Marder de la PANSS para Síntomas Negativos (2 mg y 4 mg) y en las puntuaciones de Pensamientos Desorganizados y Ansiedad/Depresión (ambos con 2 mg).

El examen de los subgrupos de población basados en la edad, el género y la raza, no mostró ninguna evidencia estadística de respuesta diferente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 5 Resumen de los Resultados de Eficacia de los Estudios Pivote en Esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia ^a (IC 95%)
Medida primaria de eficacia: PANSS					
1	brexpiprazol (2 mg/día)*	180	95,85 (13,75)	-2073 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)
	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)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)
	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)
	brexpiprazol (4 mg/día)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--
Medición secundaria clave de eficacia CGI-S					
1	brexpiprazol (2 mg/día)	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)
	brexpiprazol (4 mg/día)	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)
	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)
	brexpiprazol (4 mg/día)	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día)	113	4,80 (0,78)	-0,85	-0,28 (-0,58, 0,03)
	brexpiprazol (4 mg/día)	109	4,71 (0,75)	-0,62	-0,05 (-0,37, 0,26)
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,57	--

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado

* Dosis estadística y significativamente superior al placebo

^a Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Mantenimiento: La seguridad y eficacia de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos de entre 18 y 65 años, se demostraron en una fase de mantenimiento de 52 semanas de un estudio aleatorizado de retirada. Un análisis intermedio pre-especificado demostró un tiempo estadística y significativamente más largo para la inminente recaída en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol (1 mg/día a 4 mg/día), en comparación con los pacientes tratados con placebo y el estudio fue terminado posteriormente en forma temprana ya se demostró el mantenimiento de la eficacia. El análisis final demostró un mayor tiempo hasta la recaída inminente en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol en comparación con los pacientes tratados con placebo. El criterio de valoración secundario clave, la proporción de pacientes que cumplieron los criterios de recaída inminente, fue menor en los pacientes tratados con brexpiprazol (13,5%) en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

comparación con el grupo placebo (38,5%). Brexpiprazol redujo el riesgo de recaída inminente en 71% comparado al placebo. Brexpiprazol mejoró la sintomatología clínica (evaluada por la PANSS, CGI-S y GGI-I [última evaluación realizada prospectivamente, UERP] y funcionamiento (evaluado por la GAF [UERP]) durante la fase de estabilización. Estas mejoras se mantuvieron durante la fase de mantenimiento doble-ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con brexpiprazol, mientras que los pacientes asignados aleatoriamente al placebo, mostraron deterioro en las puntuaciones de la PANSS, CGI-S y GGI-I, así como en la GAF (UERP). Brexpiprazol mantuvo el funcionamiento y control de los síntomas en comparación al placebo.

Datos de seguridad preclínica

Abuso/riesgo de abuso: Brexpiprazol no mostró ni un potencial para producir dependencia física en ratas ni un efecto de refuerzo en los monos rhesus. En un estudio de riesgo de abuso de medicamentos en ratas, no hubo signos evidentes de abstinencia que indicaran una dependencia física. Se considera que brexpiprazol no tiene potencial para producir dependencia física.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

El tiempo de vida del potencial carcinogénico de brexpiprazol se evaluó en un estudio de dos años en ratones ICR y ratas Sprague-Dawley. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratones en dosis de 0,75, 2 y 5 mg/kg/día (0,9 a 6,1 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos [MRHD] de 4 mg para un paciente de 60 kg basado en el área de superficie corporal). No hubo aumento en la incidencia de tumores en los hombres en cualquier grupo de dosis. En ratones hembra, hubo un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de la glándula mamaria y carcinoma adenoescamoso y el adenoma de la parte distal de la glándula pituitaria. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratas a dosis de 1 mg, 3 mg y 10 mg/kg/día en ratas macho o 3 mg, 10 mg y 30 mg/kg/día en ratas hembra (para machos de 2,4 a 24,3 veces y para las hembras 7,3 a 72,9 veces la DMRH oral de 4 mg para un paciente de 60 kg con base al área de superficie corporal). La administración a largo plazo de brexpiprazol a ratas no indujo lesiones neoplásicas.

Los cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamarias y pituitaria de roedores se observaron después de la administración crónica de medicamentos antipsicóticos y considera que están mediados por la prolactina. El potencial para aumentar el nivel de prolactina en suero del brexpiprazol se demostró tanto en ratones y ratas. La relevancia para el riesgo humano de los resultados de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores es desconocida.

El potencial mutagénico de brexpiprazol se analizó en el ensayo de mutación inversa en bacterias in vitro, el ensayo de mutación directa de genes in vitro en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO), el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas y el ensayo de síntesis de ADN no programada en ratas. In vitro con células de mamíferos, brexpiprazol fue mutagénico y clastogénico pero esto ocurrió a dosis que indujeron citotoxicidad. No se observó mutagenicidad o genotoxicidad en otros estudios. De acuerdo a una ponderación de las pruebas, brexpiprazol no se considera que presente un riesgo genotóxico para los seres humanos a exposiciones y dosis terapéuticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas hembras a dosis de 0, 0,3, 3 o 30 mg/kg/día antes del apareamiento con machos sin tratar y continuando a través de la concepción y la implantación. Se observó un periodo diestrual prolongado y disminución de la fertilidad a dosis de 3 mg y 30 mg/kg/día. A 30 mg/kg/día se observó una ligera prolongación de la fase de apareamiento y no se observó un aumento significativo de las pérdidas de preimplantación. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado de brexpiprazol fue de 0,3 mg/kg/día (0,7 veces la dosis humana máxima recomendada de 4 mg por vía oral para un paciente de 60 kg con base en área de superficie corporal).

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas macho a dosis de 0, 3, 10 o 100 mg/kg/día. Después de 63 días de tratamiento, los machos tratados fueron cohabitados con hembras no tratadas por un máximo de 14 días. No se observaron diferencias notables en la duración de los índices de copulación o de fertilidad en cualquier grupo tratado con brexpiprazol.

Efectos Teratogénicos

Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo en los estudios de toxicidad del desarrollo en los que se administró brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 30 mg/kg/día (73 veces y 146 veces para ratas y conejos, respectivamente, de la dosis humana máxima recomendada de 4 mg/día por vía oral para un paciente de 60 kg con base en el área de superficie corporal, con respecto a las exposiciones respectivas en rata y conejo (ABC en plasma) de 3.3 veces y 5.9 veces la exposición clínica de la dosis máxima recomendada en humanos de 4 mg/día).

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal de conejos (a 150 mg/kg/día, una dosis que induce toxicidad materna), se observó disminución del peso corporal, retraso en la osificación y mayor incidencia de las variaciones viscerales y esqueléticas en los fetos.

Toxicidad Cardiovascular

La disminución de la presión arterial y la prolongación del intervalo QT y QTc se observaron en el perro consciente en el estudio de farmacología de seguridad del estudio de toxicidad de las dosis repetidas de 13 semanas con los monos y en el estudio de toxicidad juvenil con los perros. Se sugirió que el efecto de brexpiprazol en la disminución de la presión sanguínea se debe a un bloqueo de los α_1 -adrenoceptores en los vasos sanguíneos periféricos, lo que es coherente con el perfil farmacológico de este compuesto.

Datos Farmacéuticos

Condiciones de Almacenamiento

Almacénese en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.

Debe mantenerse fuera del alcance de los niños, al igual que otros medicamentos.

Su venta Requiere Prescripción Médica

Presentación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REXULTI 0,25 mg - 0,50 mg - 1 mg – 2mg – 3 mg y 4 mg se suministra en envases de 28 comprimidos recubiertos (Las presentaciones pueden variar según disponibilidad).

Fabricado en Japón por:

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

Para:

H. Lundbeck A/S, Dinamarca

Empacado en Francia por:

Elaiapharm S.A., 2881 Routes des Crêtes, 06904 Sophia Antipolis, Francia

Importado y comercializado por:

Lundbeck Chile Farmacéutica Limitada

Distribuido por:

Novafarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Bajo licencia de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Condiciones para Suministrar/Vender:

Producto de uso delicado.

Medicamento de prescripción, uso bajo supervisión médica.