

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar REXULTI® con seguridad y efectividad. Véase la Información para Prescribir completa de REXULTI®.

REXULTI® (brexpiprazol) comprimidos recubiertos, para uso oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Véase el recuadro completo de advertencias en la Información para Prescribir completa

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con agentes antipsicóticos, están en riesgo incrementado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia (5.1).

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes. Vigilar el empeoramiento clínico y surgimiento de pensamientos y conductas suicidas (5.2).

La seguridad y efectividad de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos (8.4)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Advertencias y Precauciones, Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas (5.7)

02/2018

INDICACIONES Y USO

REXULTI® es un antipsicótico atípico indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (1, 14.1)
- Tratamiento de la Esquizofrenia (1, 14.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Administrar REXULTI® una vez al día con o sin alimento (2.1, 2.2, 12.3)

Indicación	Dosis de Inicio	Dosis Recomendada	Dosis Máxima
TDM (2.1)	0.5 mg/día o 1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Esquizofrenia (2.2)	1 mg/día	2 a 4 mg/día	4 mg/día

- *Insuficiencia Hepática Grave Moderada a Severa (calificación de Child-Pugh ≥ 7):* 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 (2.4)
- *Insuficiencia Renal Moderada, Severa o en Etapa Terminal (CLcr<60 mL/min):* 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 (2.4)
- *Metabolizadores Lentos Conocidos del CYP2D6:* Reducir la dosis usual a la mitad (2.5)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a REXULTI® o a cualquiera de sus componentes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones Adversas Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia:* Aumento en la incidencia de

reacciones adversas cerebrovasculares (tales como trombosis, crisis isquémica transitoria) (5.3)

- *Síndrome Neuroléptico Maligno:* Manejo con discontinuación inmediata y vigilancia estrecha.
- *Disquinesia Tardía:* Descontinuar si es clínicamente apropiado (5.5)
- *Cambios Metabólicos:* Vigilar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y ganancia de peso (5.6)
- *Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas:* Considerar disminución o discontinuación de la dosis (5.7)
- *Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:* Realizar biometrías hemáticas completas (BHC) en pacientes con disminución previa de la cuenta de leucocitos o historia de leucopenia o neutropenia. Considerar la discontinuación de REXULTI® si ocurre una disminución clínicamente importante en la cuenta de leucocitos en ausencia de otros factores causales (5.8)
- *Hipotensión Ortostática y Síncope:* Vigilar la frecuencia cardíaca y presión sanguínea y advertir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope (5.9)
- *Convulsiones:* Tener precaución en pacientes con historia de crisis convulsivas o con afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones (5.11)
- Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La lactosa se debe tener cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron (6.1):

TDM: Aumento de peso y acatisia (≥5% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Esquizofrenia: Aumento de peso (≥4% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS EN SOSPECHA contactar a Lundbeck América Central, S. A. en el teléfono +507 2015556 (www.safetyluargentina@lundbeck.com)

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

Factores	Ajustes de Dosis de REXULTI® (2.5)
Inhibidores fuertes del CYP2D6* o CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores fuertes/moderados del CYP2D6 con Inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Inductores fuertes del CYP3A4	Duplicar la dosis usual y ajustar posteriormente en base a la respuesta clínica

*REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM cuando es administrado con inhibidores fuertes del CYP2D6 (tales como paroxetina, fluoxetina).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en neonatos con exposición en el tercer trimestre (8.1)

Véase 17 para INFORMACIÓN RECOMENDADA PARA EL PACIENTE y la Guía Médica

Revisado: 02/20/2018

CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- (TDM)
- 2.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor
 - 2.2 Tratamiento de la Esquizofrenia
 - 2.3 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Hepática
 - 2.4 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Renal
 - 2.5 Modificaciones a la Dosis en Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para Uso Concomitante con Inhibidores o Inductores del CYP

3 FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.2 Pensamientos y Conductas Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes
- 5.3 Reacciones Adversas Cerebrovasculares incluyendo Trombosis en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.4 Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
- 5.5 Disquinesia Tardía
- 5.6 Cambios Metabólicos
- 5.7 Ludopatía de Azar y Otras Conductas Compulsivas
- 5.8 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis
- 5.9 Hipotensión Ortostática y Síncope
- 5.10 Caídas
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Desregulación de la Temperatura Corporal
- 5.13 Disfagia
- 5.14 Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Fármacos que tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®
- 7.2 Fármacos que No tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Uso en Pediatría
- 8.4 Uso en Geriatría
- 8.6 Metabolizadores Lentos del CYP2D6
- 8.7 Insuficiencia Hepática
- 8.8 Insuficiencia Renal
- 8.9 Otras Poblaciones Específicas

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

- 9.1 Sustancias Controladas
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinamia

- 12.3 Farmacocinética
- 13 **ESTUDIOS NO CLÍNICOS DE TOXICOLOGÍA**
 - 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad
- 14 **ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
 - 14.2 Esquizofrenia
- 16 **PRESENTACIÓN COMERCIAL/ALMACENAMIENTO Y MANEJO**
 - 16.1 Presentación Comercial
 - 16.2 Almacenamiento
- 17 **INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE**

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa, no están listadas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]

Pensamientos y Conductas Suicidas

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes en los estudios a corto plazo. Vigilar estrechamente el empeoramiento clínico y el surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. La seguridad y eficacia de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos [véase *Advertencias y Precauciones (5.2), Uso en Poblaciones Específicas (8.4)*].

1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

REXULTI® está indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]
- Tratamiento de la Esquizofrenia [véase *Estudios Clínicos (14.2)*].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomado por vía oral con o sin alimento [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

Incrementar gradualmente hasta 1 mg una vez al día, después hasta la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deben hacerse en intervalos semanales en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Re-evaluar periódicamente para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada para el tratamiento.

2.2 Tratamiento de la esquizofrenia

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® es 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4, tomado por vía oral con o sin alimento [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Incrementar gradualmente hasta 2 mg una vez al día en los Días 5 a

Día 7, después hasta 4 mg en el Día 8 en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

2.3 Ajustes a la dosis para insuficiencia hepática

En paciente con insuficiencia hepática grave (calificación de Child-Pugh de ≥7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.4 Ajustes a la dosis para insuficiencia renal

En paciente con insuficiencia renal moderada, grave o en etapa terminal (depuración de creatinina CL_{Cr}<60 mL/min), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.8), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.5 Modificaciones a la dosis en metabolizadores lentos del CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores del CYP

Se recomiendan los ajustes a la dosis en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del citocromo P450 (CYP) 2D6 y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores del CYP 3A4 o inhibidores del CYP2D6 o inductores fuertes del CYP3A4 (véase la Tabla 1). Si el fármaco administrado es discontinuado, ajustar la dosis de REXULTI® a su nivel original. Si el inductor del CYP3A4 es discontinuado, reducir la dosis de REXULTI® hasta el nivel original durante 1 a 2 semanas [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1), *Farmacología Clínica* (12.3)].

Tabla 1: Ajuste de la dosis de REXULTI® para metabolizadores lentos del CYP2D6 y para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 y/o inductores del CYP3A4.

Factores	Dosis ajustada de REXULTI®
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis usual
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores fuertes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores fuertes del CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual
Pacientes que toman inductores del CYP3A4	
Inductores fuertes del CYP3A4	Administrar la dosis usual durante 1 a 2 semanas

* En estudios clínicos que examinaron el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, la dosis no fue ajustada para inhibidores fuertes del CYP2D6 (ejemplo, paroxetina, fluoxetina). De acuerdo a lo anterior, las consideraciones del CYP ya son factores en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REXULTI® comprimidos recubiertos están disponibles en 6 concentraciones (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Dosis y descripción de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del comprimido recubierto	Color / forma del comprimido	Marca en el comprimido recubierto
0.25 mg	Café claro, redondo, convexo y biselado	“BRX” y “0.25”
0.50 mg	Naranja claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “0.5”
1 mg	Amarillo claro, redondo, convexo y biselado	“BRX” y “1”
2 mg	Verde claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “2”
3 mg	Púrpura claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “3”
4 mg	Blanco; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “4”

4 CONTRAINDICACIONES

REXULTI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Las reacciones pueden consistir en exantema, hinchazón facial, anafilaxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que estaban tomando agentes antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con fármaco fue de aproximadamente 4.5% en comparación con la tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo placebo.

No obstante que las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser ya fuese de origen cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. ej., neumonía). REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [véase el recuadro de *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

5.2 Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En los análisis concentrado de los estudios controlados de medicamentos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) con placebo, que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y más de 4,400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años o menores, fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. En la Tabla 3 se muestran diferencias entre el medicamento y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas por cada 1000 pacientes tratados.

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto del medicamento antidepresivo sobre el suicidio.

Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios concentrados controlados con placebo, de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos

Rango de edad (años)	Diferencia entre el medicamento y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados
	Aumentos en comparación con el placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar a todos los pacientes tratados con antidepresivos ante la aparición de empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses de terapia farmacológica y en momentos de cambios en la dosificación. Aconsejar a los miembros de la familia o cuidadores de pacientes, que vigilen los cambios en el comportamiento y que avisen al profesional de la salud. Considere cambiar el régimen terapéutico incluida la posible interrupción de REXULTI®, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen a la enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

En estudios controlados con placebo en sujetos ancianos con demencia, los pacientes aleatorizados hacia risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares y de crisis isquémica transitoria, incluidos los eventos cerebrovasculares con desenlace fatal. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

5.4 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. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Otros signos pueden consistir en niveles elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdomicolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de SNM, suspender inmediatamente REXULTI® y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y monitoreo.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles, se puede desarrollar con los medicamentos antipsicóticos. El riesgo parece ser el más alto entre los adultos mayores, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

No existe un tratamiento conocido para casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, REXULTI® se debe prescribir de una manera que tenga mayor probabilidad de reducir el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con REXULTI®, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con REXULTI® a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®, han causado cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase farmacológica a la fecha producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

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. Se han reportado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con REXULTI® [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Evalúe la glucemia en ayunas antes o poco después del inicio del medicamento antipsicótico y monitorear periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) y de límites (≥100 y <126 mg/dL) a niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios de depresión abiertos a largo plazo, el 5% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio a niveles altos, mientras tomaban REXULTI® más el tratamiento antidepresivo (TAD); el 25% de los sujetos con glucosa en ayunas al límite experimentaron cambios a niveles altos. Combinados, el 9% de los sujetos con niveles normales o en límite de glucosa en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) o de límites (≥100 y <126 mg/dL) hacia niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 8% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio de los niveles normales a altos mientras tomaban REXULTI®; el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas en el límite, experimentaron cambios desde niveles limítrofes hacia niveles altos. Combinados, el 10% de los sujetos con niveles normales o limítrofes de glucosa en ayunas experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas en el registro basal y vigilarlo periódicamente durante el tratamiento.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, 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 los que recibieron placebo. La Tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 4: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM

<i>Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal</i>				
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Triglicéridos				
De normal hacia alto (<150 mg/dL a ≥200 y <500 mg/dL)	6% (15/257)*	5% (7/145)*	13% (15/115)*	9% (13/150)*
De normal/en límite hacia muy alto (<200 mg/dL a ≥500 mg/dL)	0% (0/309)*	0% (0/177)*	0.7% (1/143)*	0% (0/179)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal a alto fueron reportados en el 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y se reportaron cambios desde el registro basal de normal hacia abajo en el 14 % (Colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 17% experimentaron cambios hacia niveles altos y el 0.2% experimentaron cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o limítrofes de triglicéridos en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 5: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de esquizofrenia de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración

<i>Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal</i>				
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	4 mg/día
Triglicéridos				
De normal hacia Alto (<150 mg/dL a ≥200 y <500 mg/dL)	6% (15/253)*	10% (7/72)*	8% (19/232)*	10% (22/226)*
De normal/en límite hacia muy alto (<200 mg/dL a ≥500 mg/dL)	0% (0/303)*	0% (0/94)*	0% (0/283)*	0.4% (1/283)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal hacia alto, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y se informaron cambios respecto al valor basal de normal hacia abajo en el 17% (colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 13% experimentó cambios en los triglicéridos hacia niveles altos y el 0.4% experimentó cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o en límite de triglicéridos en ayunas, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®. Registrar el peso corporal al iniciar el tratamiento y con frecuencia a partir de entonces.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La Tabla 6 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de ≥7% en el peso corporal en la visita final, en los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con TDM.

Tabla 6: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en TDM

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
Proporción de pacientes con un aumento de ≥7% en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

* N= el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio ≥7%.

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 4% de los pacientes interrumpieron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio desde el valor basal en el peso corporal de 2.9 kg en la semana 26 y 3.1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 30% de los pacientes demostraron un aumento de ≥7% en el peso corporal y el 4% demostró una disminución de ≥7% en el peso corporal.

Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en visita final de los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 7: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en esquizofrenia

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	3 mg/día n=362
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
Proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 0.6% de los pacientes descontinuaron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con el cambio medio desde el valor basal en el peso corporal, de 1.3 kg a la semana 26 y 2.0 kg a la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 20% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal y 10% tuvo una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal.

5.7 Ludopatía y otros comportamientos compulsivos

Los informes de casos posteriores a la comercialización sugieren que los pacientes pueden experimentar impulsos intensos, particularmente para apostar y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman REXULTI®. Otros impulsos compulsivos, reportados con menor frecuencia, consisten en: deseos sexuales, hacer compras, comilonas o atracones, así como otras conductas impulsivas o compulsivas. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de impulsos de juego, deseos sexuales compulsivos, compras compulsivas, atracones o comidas compulsivas u otros impulsos mientras están siendo tratados con REXULTI®. En algunos casos, aunque no en todos, se reportó que los impulsos se detuvieron cuando la dosis se redujo o se suspendió el medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce. Considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos.

5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales) con otros agentes de esta clase farmacológica.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (leucocitos) preexistente o un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con una cuenta de leucocitos o CAN bajos preexistentes o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realizar una biometría hemática completa (BHC) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento. En tales pacientes considerar la interrupción de REXULTI® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar con prontitud si aparecen tales síntomas o signos. Interrumpir REXULTI® en pacientes con

recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y hacer seguimiento de su cuenta de leucocitos hasta la recuperación.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante la escalación gradual e inicial de la dosis y al aumentar la dosis.

En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo de REXULTI® +TAD en pacientes con TDM, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI® +TAD en comparación con pacientes tratados con placebo +TAD incluyó: mareos (2% versus 2%) e hipotensión ortostática (0.1% versus 0%). En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo, de REXULTI® en pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con pacientes que recibieron placebo, fue: mareos (2% versus 2%), hipotensión ortostática (0.4% versus 0.2%) y síncope (0.1% versus 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser controlados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción) y pacientes con enfermedad vascular cerebral. REXULTI® no ha sido evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización.

5.10 Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI®, pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En los pacientes que presentan enfermedades, afecciones o que reciben medicamentos que podrían agravar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

5.11 Convulsiones

Al igual que otros medicamentos antipsicóticos, REXULTI® puede causar convulsiones. El riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de mayor edad.

5.12 Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central el ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos; usar REXULTI® con precaución en pacientes que pueden experimentar estas condiciones.

5.13 Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los medicamentos antipsicóticos, incluido REXULTI®, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

5.14 Potencial de deterioro cognitivo y motor

REXULTI®, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En los estudios clínicos controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, la somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) se reportó en el 4% de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios clínicos controlados con placebo 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, se informó somnolencia (que incluye sedación e hipersomnolia) en el 5% de los pacientes tratados con REXULTI®, en comparación con el 3% de los pacientes tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no les afecta negativamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en las secciones de la información para prescribir:

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) [véase Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Discinesia tardía [véase Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Cambios metabólicos [véase Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Ludopatía y otras conductas compulsivas [véase Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [véase Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Hipotensión ortostática y síncope [véase Advertencias y Precauciones (5.9)]
- Caídas [véase Advertencias y Precauciones (5.10)]
- Convulsiones [véase Advertencias y Precauciones (5.11)]
- Desregulación de la temperatura corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.12)]
- Disfagia [véase Advertencias y Precauciones (5.13)]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [véase Advertencias y Precauciones (5.14)]

6.1 Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un medicamento, no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 1054 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de TDM que participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en los que REXULTI® se administró en dosis de 1 mg a 3 mg al día como tratamiento complementario a la terapia antidepressiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron recibiendo la terapia antidepressiva [véase los Estudios Clínicos (14.1)].

Reacciones adversas reportadas como motivos para la interrupción del tratamiento

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

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® adyuvante con una incidencia mayor al placebo adyuvante) que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con TDM).

Tabla 8: Concentración de reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en TDM (Estudios 1 y 2)*

	Placebo (N=41)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=226)	2 mg/día (N=188)	3 mg/día (N=229)	Todos REXULTI® (N = 643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1%	3%	2%	1%	2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	2%	3%	2%	5%	3%
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2%	7%	1%	3%	4%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	7%	8%	6%	7%
Disminución del cortisol sanguíneo	1%	4%	0%	3%	2%
Metabolismo y nutrición					
Aumento del apetito	2%	3%	3%	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	2%	4%	7%	14%	9%
Cefalea	6%	9%	4%	6%	7%
Somnolencia	0.5%	4%	4%	6%	5%
Temblor	2%	4%	2%	5%	4%
Mareo	1%	1%	5%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1%	2%	4%	4%	3%
Inquietud	0%	2%	3%	4%	3%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios de TDM

En los Estudios 1 y 2, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥2% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD, la incidencia de acatisia e inquietud aumentó con el aumento de la dosis.

Esquizofrenia

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 852 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de esquizofrenia, quienes participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en los que se administró REXULTI® en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg [véase Estudios Clínicos (14.2)].

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas asociadas con REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® con incidencia mayor que el placebo) durante los estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 9: Concentración de reacciones adversas en estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia (Estudios 3 y 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=120)	2 mg/día (N=368)	4 mg/día (N=364)	TODOS REXULTI® (N = 852)
Trastornos gastrointestinales					
Dispepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	3%	4%	4%	4%
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre	1%	4%	2%	2%	2%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	5%	4%	5%	7%	6%
Tembor	1%	2%	2%	3%	3%
Sedación	1%	2%	2%	3%	2%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo

Síntomas extrapiramidales

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP, excluyendo la acatisia, fue del 6% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus 3% en los pacientes tratados con placebo + TAD. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD fue del 9% versus 2% en los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales (SEP), la Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus placebo + TAD en las escalas BARS (4% versus 0.6%) y SAS (4% versus 3%).

Esquizofrenia

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP informadas, excluyendo la acatisia, fue del 5% en los pacientes tratados con REXULTI® versus 4% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI®, fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en esquizofrenia, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson Angus (SAS) para Síntomas Extrapiramidales (SEP), la Escala de Evaluación de la Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® versus placebo en las escalas BARS (2% versus 1%) y SAS (7% versus 5%).

Distonía

Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que en ocasiones evolucionan hacia una opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. No obstante que estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con el uso de medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas durante la Evaluación Previa a la Comercialización de REXULTI®

A continuación se muestran otras reacciones adversas (con una frecuencia ≥1% y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y esquizofrenia. La siguiente lista no incluye reacciones adversas: 1) ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en la información para prescribir, 2) para las que una causa del medicamento era remota, 3) que fueron tan generales como para ser poco informativas, 4) que se consideró que no tuvieron implicaciones clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia igual o menor que el placebo.

Trastornos oculares: Visión borrosa

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

Infecciones e infestaciones: Infección de vías urinarias

Pruebas complementarias: Aumento de prolactina en sangre

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Hiperhidrosis

7

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1

Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI®

Inhibidores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un potente inhibidor del CYP3A4, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	itraconazol, claritromicina, ketoconazol
Inhibidores potentes del CYP2D6*	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inhibidor potente del CYP2D6, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	paroxetina, fluoxetina, quinidina
Tanto inhibidores del CYP3A4 e inhibidores del CYP2D6	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, aumentó la exposición de brexpiprazol en

	comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, disminuir la dosificación de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración</i> (2.5)]
<i>Ejemplos:</i>	1) itraconazol + quinidina 2) fluconazol + paroxetina 3) itraconazol + duloxetina 4) fluconazol + duloxetina
Inductores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4 disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4, aumentar la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	Rifampicina, hierba de San Juan

* En estudios clínicos que examinaron la administración adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, no se ajustó la dosis en los pacientes que recibieron inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, las consideraciones del CYP ya se tienen en cuenta en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® puede administrarse sin ajustar de dosis en pacientes con TDM.

7.2 Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

De acuerdo con los estudios de farmacocinética, no se requiere ajustar la dosis de REXULTI® cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP2B6 (p. ej., ticlopidina) o modificadores del pH gástrico (p. ej., omeprazol). Adicionalmente, no se requiere ajustar la dosis para sustratos del CYP2D6 (por ej., dextrometorfano), CYP3A4 (p. ej., lovastatina), CYP2B6 (p. ej., bupropión), BCRP (p. ej., rosuvastatina) o P-gp (p. ej., fexofenadina) cuando se administren concomitantemente con REXULTI®.

8 ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a REXULTI® durante la preñez. Para obtener más información, visite:

<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con REXULTI® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. Sin embargo, los recién nacidos cuyas madres están expuestas a medicamentos antipsicóticos, como REXULTI®, durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia. En estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta de 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día en mg/m². Sin embargo, cuando a las ratas preñadas se les administró brexpiprazol en el período de organogénesis durante la

lactancia, el número de muertes perinatales de cachorros aumentó a 73 veces la DMRH [véase *Datos*]. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la(s) población(es) indicada(s). En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Se han notificado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que incluyen agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación, en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en severidad. Algunos neonatos se recuperaron en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar los síntomas de manera apropiada.

Datos

Datos en animales

Ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10, y 30 mg/kg/día (7.3, 24, y 73 veces la DMRH en base a mg/m²) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis hasta 73 veces superiores a la DMRH.

Las conejas hembra preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la DMRH) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo, con dosis hasta 146 veces superiores a la DMRH. Los resultados de la disminución del peso corporal, la osificación retardada y el aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas, se observaron en los fetos con dosis hasta 730 veces la DMRH, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la DMRH) a ratas preñadas durante el período de organogénesis y durante la lactancia, el número de crías vivas disminuyó y las muertes posnatales tempranas aumentaron con la dosis 73 veces mayor que la DMRH. La alteración de la lactancia en las madres y el bajo peso al nacer, así como la disminución del aumento de peso corporal en los cachorros, se observaron con dosis hasta 73 veces la DMRH, pero no con la dosis 24 veces mayor a la DMRH.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios sobre la lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche materna, los efectos del brexpiprazol en el lactante ni los efectos del brexpiprazol sobre la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de la rata. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud del amamantamiento deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de tomar REXULTI®, así como cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante alimentado con leche materna, por el uso de REXULTI® o por la condición materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [véase el recuadro de *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos sobre la eficacia de REXULTI® no incluyeron a ningún paciente de 65 años o más edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la dosis para el paciente anciano debe seleccionarse con precaución, iniciando con la dosis más baja

en el extremo inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otras terapias con medicamentos.

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

Los medicamentos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

8.6 Metabolizadores lentos del CYP2D6

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administren agentes metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos, debido a que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales del CYP2D6. Aproximadamente el 8% de los caucásicos y el 3-8% de los afroamericanos no pueden metabolizar los sustratos del CYP2D6 y están clasificados como metabolizadores lentos [véase Dosis y Administración (2.5), Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7). Generalmente los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.3)].

8.8 Insuficiencia renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o en etapa terminal (CLcr <60 mL/minuto). Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.4)].

8.9 Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de REXULTI® en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase Farmacología (12.3)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

REXULTI® no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

Los animales a los que se les dio acceso a REXULTI® no se auto-administraron el medicamento, lo que sugiere que REXULTI® no tiene propiedades gratificantes.

9.3 Dependencia

Los humanos y animales que recibieron la administración crónica de REXULTI®, no mostraron ningún signo de abstinencia al suspender el medicamento. Esto sugiere que REXULTI® no produce dependencia física.

10 SOBREDOSIS

Existe experiencia limitada en los estudios clínicos con respecto a la sobredosis de REXULTI® en humanos.

Consulte un Centro de Control de Envenenamiento para obtener orientación actualizada y consejos sobre una sobredosis de REXULTI®. El tratamiento de la sobredosis debe enfocarse 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.

Carbón

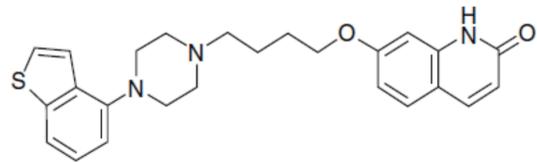
El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la Cmax y el área bajo la curva (ABC) de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a 23% y un 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, no existe suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®.

Hemodiálisis

No existe información del efecto de la hemodiálisis sobre el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®; es poco probable que la hemodiálisis sea útil debido a que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

11 DESCRIPCIÓN

Brexpiprazol, un antipsicótico atípico, está disponible como REXULTI® (brexpiprazol) en la forma de comprimidos recubiertos. Brexpiprazol es el 7-[4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazina-1-il] butiloxi]quinolin-2(1H)-ona. La fórmula empírica es C₂₅H₂₇N₃O₂S y su peso molecular es 433.57. La estructura química es:



REXULTI® comprimidos recubiertos son para administración oral y están disponibles en concentraciones de 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg. Los ingredientes inactivos son la lactosa monohidratada, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa y talco. Los colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro y óxido ferroso férrico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción del brexpiprazol en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) o la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol puede estar mediada por una combinación de la actividad agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₂, y la actividad antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A}.

12.2 Farmacodinámica

Brexpiprazol tiene afinidad (expresada como K_i) por múltiples receptores monoaminérgicos que incluyen serotonina 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM) dopamina D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM) y receptores noradrenérgicos α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM) y α_{2C} (0.59 nM). Brexpiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, D₂, y D₃ y como un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, y α_{2C}. Brexpiprazol también muestra afinidad por el receptor de la histamina H₁ (19 nM) y por el receptor muscarínico M₁ (67% de inhibición a 10 μM).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) en el tratamiento de la esquizofrenia y 4 veces mayor que la DMRH para el terapia adyuvante de los antidepresivos en el tratamiento del TDM, REXULTI® no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis única de REXULTI® comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol ocurrieron dentro de las 4 horas posteriores a la administración; asimismo la biodisponibilidad oral absoluta fue del 95%. Las

concentraciones de brexpiprazol en el estado de equilibrio se alcanzaron a los 10 a 12 días posteriores a la administración.

REXULTI® puede ser administrado con o sin alimentos. La administración de un comprimido recubierto de 4 mg de REXULTI® con una comida estándar rica en grasas, no afectó significativamente la C_{max} o el ABC 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 sea un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1.56 ± 0.42 L/kg), lo que indica una distribución extravascular. Brexpiprazol está altamente unido a las proteínas en el plasma (superior a l 99%), a la albúmina sérica y la glicoproteína ácida α_1 y su unión a proteínas 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 o digtioxina.

Eliminación

Metabolismo

Basado en estudios de metabolismo de brexpiprazol *in vitro* utilizando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se mostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por las CYP3A4 y CYP2D6.

Brepiprazol se metaboliza *in vivo* principalmente mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y su principal metabolito, el DM-3411, fueron las moléculas farmacológicas predominantes en la circulación sistémica. En el estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23% al 48% de la exposición a brexpiprazol (ABC) en el plasma. Por lo tanto, se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

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

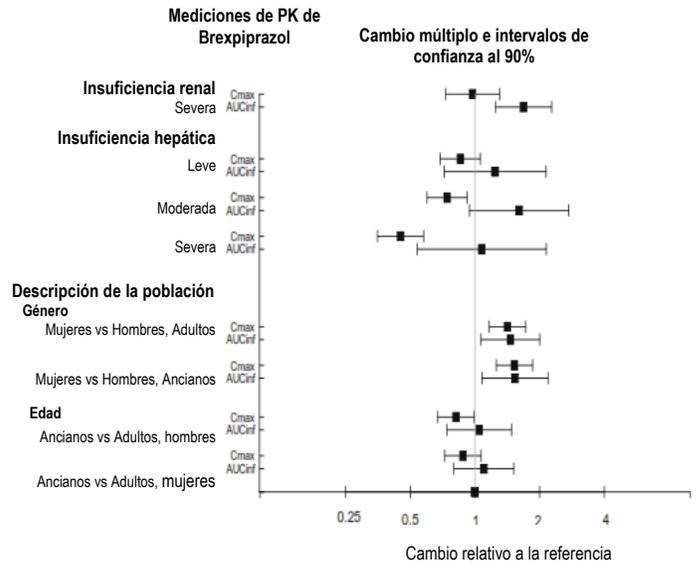
Excreción

Después de la administración de una dosis oral única de brexpiprazol marcado con [14C], aproximadamente el 25% y el 46% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol inalterado fue excretado en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente de un comprimido recubierto de brexpiprazol por vía oral después de la administración una vez al día, es de $19.8 (\pm 11.4)$ mL/h/kg. Después de la administración múltiple una vez al día de REXULTI®, las vidas medias de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito DM-3411, fueron de 91 horas y 86 horas, respectivamente.

Estudios en poblaciones específicas

Las exposiciones a brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis de farmacocinética de la población indicó que la exposición a brexpiprazol en pacientes con insuficiencia renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

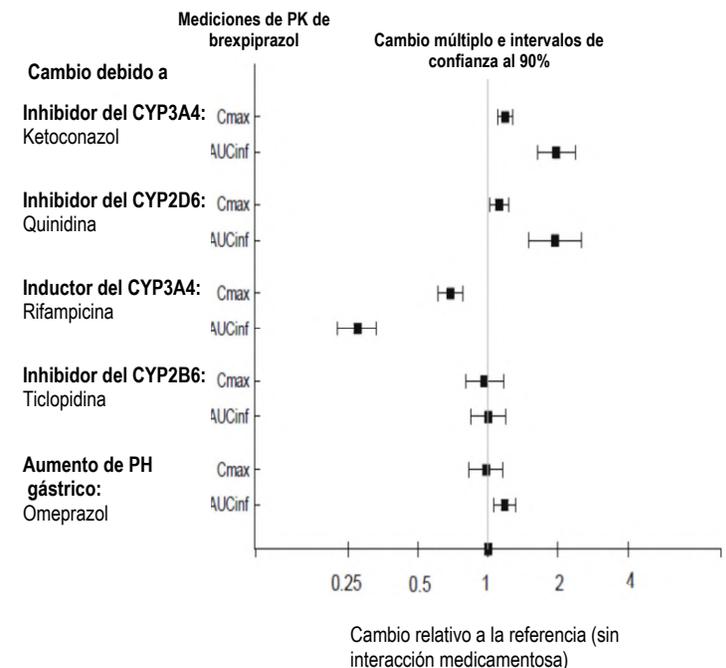
Figura 1: Efectos de los Factores Intrínsecos en la Farmacocinética de Brexpiprazol



Estudios de interacciones medicamentosas

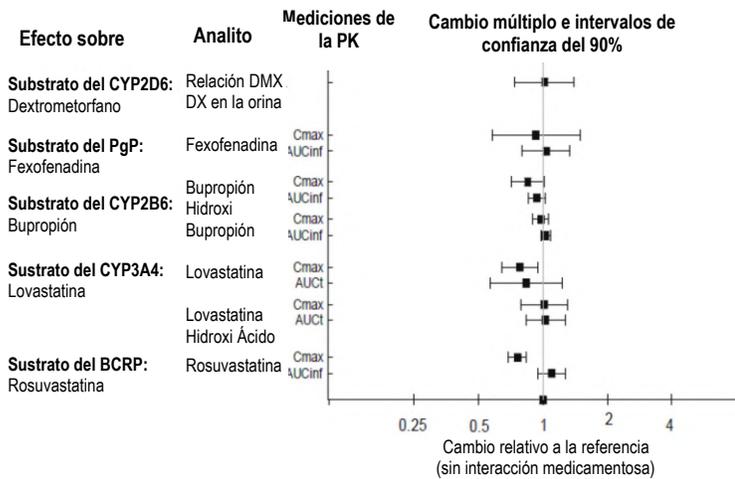
En la Figura 2 se resumen los efectos de otros medicamentos sobre la exposición a brexpiprazol. Con base en la simulación, se espera un aumento de 5.1 veces en los valores del ABC en el estado de equilibrio cuando se administran metabolizadores rápidos del CYP2D6 con inhibidores potentes del CYP2D6 y CYP3A4. Se espera un aumento de 4.8 veces en los valores medios de ABC en el estado de equilibrio en metabolizadores lentos del CYP2D6 administrados con inhibidores potentes del CYP3A4 [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

Figura 2: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de brexpiprazol



En la Figura 3 se resumen los efectos de REXULTI® sobre las exposiciones de otros medicamentos.

Figura 3: Efectos de REXULTI® en la farmacocinética de otros medicamentos



13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones ICR y ratas SD. Brexpiprazol fue administrado por vía oral durante dos años a ratones machos y hembras en dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis máxima oral recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día, basada en mg/m² de área de superficie corporal) y a ratas machos y hembras en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, y de 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la DMRH por vía oral en machos y hembras, respectivamente). En ratones hembras, la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria aumentó con todas las dosis y la incidencia de carcinoma adenoescamoso aumentó a 2.4 y 6.1 veces la DMRH. No se observó aumento en la incidencia de tumores en los ratones machos. En el estudio en ratas, brexpiprazol no fue carcinogénico para ninguno de los sexos en dosis de hasta 73 veces la DMRH.

Con la administración crónica de fármacos antipsicóticos se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamaria e hipófisis de roedores y se considera que están mediados por la prolactina. El potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel sérico de prolactina ha sido demostrado tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores, sobre el riesgo para los humanos.

Mutagénesis

Brepiprazol no fue mutagénico cuando se probó en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol resultó negativo en la prueba de actividad clastogénica del ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas; de la misma manera, no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vivo* en células de mamíferos, pero solo en dosis que indujeron citotoxicidad. Ponderando la evidencia, no se considera que brexpiprazol represente un riesgo genotóxico para los humanos.

Alteración de la fertilidad

Las ratas hembras fueron tratadas con dosis orales de 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la DMRH por vía oral basada en mg/m²) antes del apareamiento con machos no tratados y continuó así hasta la concepción e implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad con las dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumento de pérdidas pre-implantación con la dosis de 30 mg/kg/día.

Las ratas machos fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la DMRH por vía oral basada en mg/m²) durante 63

días antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se observaron diferencias en la duración del apareamiento ni en los índices de fertilidad en los machos, con ninguna de las dosis de brexpiprazol.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la eficacia de REXULTI® en el tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en dos estudios controlados con placebo, doble ciego, de dosis fijas, de 6 semanas de duración en pacientes adultos que reunieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieran una respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva previa (1 a 3 esquemas) en el episodio actual y que también hubieran demostrado una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada del tratamiento antidepresivo prospectivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejoría importante durante todo el curso del tratamiento.

Los pacientes en el Estudio 228 (de aquí en adelante denominado "Estudio 1") fueron aleatorizados para recibir REXULTI® 2 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en el Estudio 227 (de aquí en adelante denominado "Estudio 2") fueron asignados aleatoriamente a REXULTI® 1 o 3 mg una vez al día o placebo. Para los pacientes asignados a REXULTI®, todos iniciaron el tratamiento con 0.5 mg una vez al día durante la Semana 1. En la Semana 2, la dosis de REXULTI® se aumentó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y de la Semana 3 en adelante se mantuvo la dosis de 1 mg o se aumentó a 2 mg o 3 mg una vez al día, de acuerdo a la asignación del tratamiento. Posteriormente, se mantuvo la dosis durante las 4 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en la escala para la evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala clínica de 10 ítems para evaluar el grado de síntomas depresivos, en el que el 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la aleatorización, el puntaje medio total en la escala MADRS fue de 27. En los Estudios 1 y 2, REXULTI® (+ el tratamiento antidepresivo [TAD]) en dosis de 2 mg/día y 3 mg/día, fue superior al placebo + TAD para reducir los puntajes medio totales en la escala MADRS. Los resultados de los parámetros primarios de eficacia en ambos estudios de dosis fijas, se muestran en la Tabla 11 a continuación. La Figura 4 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición de eficacia primaria (MADRS) en el Estudio 1.

Tabla 11: Resumen de los resultados de eficacia de los Estudios 1 y 2 en el tratamiento adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición de eficacia primaria: MADRS		
			Puntaje medio Basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
1	REXULTI® (2 mg/día) + TAD*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo + TAD	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI® (1 mg/día + TAD)	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)

REXULTI® (brexpiprazol)

REXULTI® (3 mg/día) + TAD	213	26.5 (5.6)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
Placebo + TAD	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

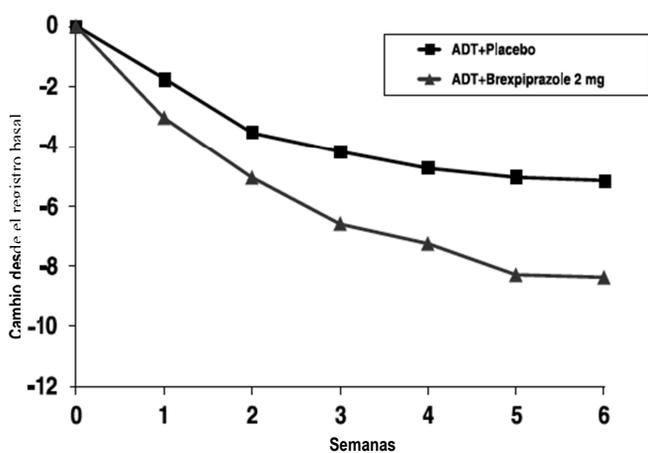
SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de cuadrados mínimos; IC: intervalo de confianza no ajustado. TAD: tratamiento antidepresivo

* Dosis superiores en forma estadísticamente significativa al placebo.

ª Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos del basal.

Al examinar subgrupos de la población, no hubo indicios de una respuesta diferencial basada en edad, sexo, raza o el antidepresivo prospectivo elegido.

Figura 4: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala MADRS por Visita de Estudio (semana), en Pacientes con TDM en el Estudio 1



14.2 Esquizofrenia

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento de adultos con esquizofrenia fue demostrada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia.

En ambos estudios, el Estudio 231 (de aquí en adelante denominado "Estudio 3") y el Estudio 230 (de aquí en adelante denominado "Estudio 4"), los pacientes fueron aleatorizados para recibir REXULTI® en dosis de 2 o 4 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en los grupos de REXULTI® iniciaron el tratamiento con la dosis de 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4. La dosis de REXULTI® fue aumentada a 2 mg en los Días 5 a 7. La dosis fue mantenida en 2 mg una vez al día o incrementada a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación de tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primaria de eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en el puntaje total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología en general (16 ítems); cada uno categorizado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). Los puntajes totales de la PANSS tienen un rango desde 30 (mejor) hasta 210 (peor).

En el Estudio 3, REXULTI® tanto en dosis de 2 mg/día como de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS. En el Estudio 4, REXULTI® en dosis de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS (Tabla 12). La Figura 5 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición primaria de eficacia (cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS) en el Estudio 3.

REXULTI® (brexpiprazol)

El análisis de subgrupos de la población en base a la edad, sexo y raza, no sugirió respuestas diferenciales.

Tabla 12: Resumen de los resultados de eficacia de los estudios en esquizofrenia

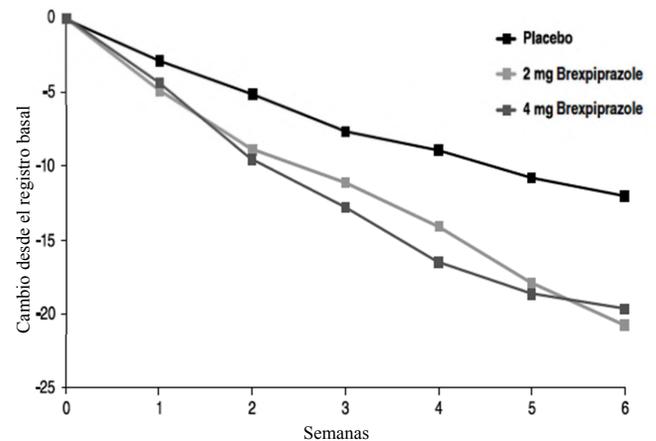
Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición primaria de eficacia: PANSS		
			Puntaje medio basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placeboª (IC 95%)
3	REXULTI® (2 mg/día)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI® (4 mg/día)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI® (2 mg/día)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI® (4 mg/día)	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado.

* Dosis superior en forma estadísticamente significativa al placebo.

ª Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos desde la basal.

Figura 5: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS por Visita del Estudio (semana), en pacientes con esquizofrenia en el Estudio 3



Se demostró la seguridad y eficacia de REXULTI® como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia de 18 a 65 años de edad, en la fase de mantenimiento de un ensayo de retiro aleatorizado (Estudio 331-10-232, de aquí en adelante denominado "Estudio 5"). Los pacientes fueron estabilizados durante por lo menos 12 semanas con 1 a 4 mg/día de REXULTI® (N=202). Después, en la fase de tratamiento doble ciego, fueron asignados aleatoriamente ya sea para continuar con REXULTI® en su dosis estable alcanzada (N=97) o para cambiar a placebo (N=105).

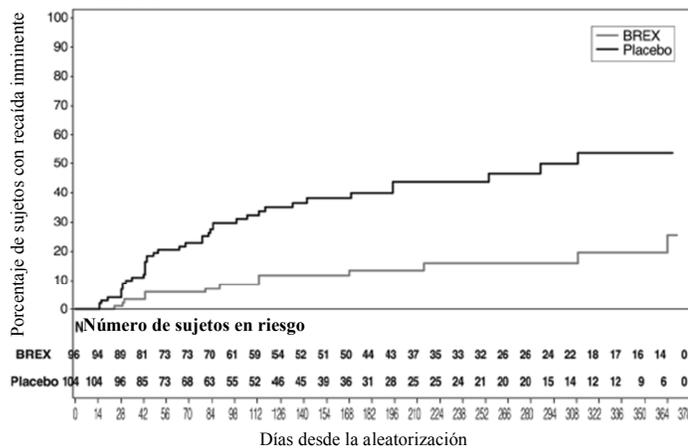
El parámetro primario de evaluación del Estudio 5 fue el tiempo desde la aleatorización hasta una recaída inminente durante la fase doble ciego, definida como: 1) calificación en el puntaje de la escala ICG de mejoría ≥5

REXULTI® (brexpiprazol)

(mínimamente peor) y un aumento a un puntaje >4 en los ítems de desorganización conceptual, conducta alucinatoria, suspicacia, o contenido inusual del pensamiento en la escala PANSS, ya fuese con un aumento de ≥ 2 puntos en un ítem específico o un aumento de ≥ 4 puntos en los cuatro ítems combinados de la escala PANSS; 2) hospitalización debida a empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) conducta suicida actual, o 4) comportamiento violento o agresivo.

Un análisis preliminar pre-especificado demostró un tiempo mayor estadísticamente significativo hacia la recaída en pacientes asignados aleatoriamente al grupo de REXULTI®, en comparación a los pacientes tratados con placebo. El estudio fue terminado subsecuentemente de manera prematura debido a que se demostró una eficacia sostenida. La Figura 6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego, en los grupos de REXULTI® y de placebo. El parámetro secundario clave de evaluación, la proporción de sujetos que cumplieron el criterio de recaída inminente, fue menor en forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con el grupo placebo.

Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el Estudio 5.



Nota: Un total de 202 sujetos fueron aleatorizados. De ellos, un sujeto con placebo no tomó el producto medicinal en investigación y un sujeto con brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la aleatorización. Estos dos sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia.

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación comercial

Los comprimidos recubiertos de REXULTI® (brexpiprazol) tienen marcas en un lado y están disponibles en las siguientes concentraciones y configuraciones de empaque (véase Tabla 13):

Tabla 13: Configuración de empaquetado de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del Comprimido Recubierto	Color/Forma del Comprimido Recubierto	Marcas en el Comprimido Recubierto	Tamaño del Empaque	Código NDC
0.25 mg	café claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"	Caja con 7	59148-035-13
0.5 mg	naranja claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"	Caja con 7	59148-036-13
1 mg	amarillo claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"	Caja con 7, 10,	59148-040-13

REG_00098411

v. 3.0

REXULTI® (brexpiprazol)

	redondo, convexo y biselado		14 y 28	037-13
2 mg	verde claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"	Caja con 14 y 28	59148-038-13
3 mg	púrpura claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"	Caja con 14 y 28	59148-039-13
4 mg	blanca, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"	Caja con 14 y 28	59148-040-13

16.2 Almacenamiento

Almacenar los comprimidos recubiertos de REXULTI® en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente o al cuidador que lea la descripción para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Pensamientos y conductas suicidas

Recomendar a los pacientes y cuidadores que estén pendientes de la aparición de tendencias suicidas, especialmente recién iniciado el tratamiento y cuando se aumente o disminuya la dosis e indicarles que reporten dichos síntomas a su profesional de la salud [véase el Recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

Dosis y administración

Informar a los pacientes que se puede tomar REXULTI® con o sin alimentos. Informar a los pacientes respecto a la importancia de seguir las instrucciones de escalación de la dosis [véase Dosis y Administración (2.1), (2.2)].

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el cual se ha reportado como asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos. Recomendar a los pacientes a que contacten a su profesional de la salud o a que acudan al servicio de urgencias si presentan signos o síntomas del SNM [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].

Discinesia tardía

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y recomendarles a que contacten a su profesional de la salud si ocurren estos movimientos anormales [véase Advertencias y Precauciones (5.5)].

Cambios metabólicos

Instruir a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hipoglucemia y diabetes mellitus, así como la necesidad de vigilancia específica de los niveles de glucosa y lípidos en sangre y el peso corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.6)].

Ludopatía y otras conductas compulsivas

Informar a los pacientes y a sus cuidadores de la posibilidad de que puedan experimentar impulsos compulsivos de comprar, deseos intensos de apostar, necesidades sexuales compulsivas, atracones y/u otros impulsos compulsivos así como la incapacidad de controlar dichos impulsos durante el tratamiento con REXULTI®. En algunos casos, mas no en todos, se ha reportado que estos impulsos desaparecen cuando se reduce o suspende la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.7)].

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Informar a los pacientes con una cuenta de leucocitos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducida por fármacos, que deben monitorear la biometría hemática completa durante el tratamiento con REXULTI® [véase *Advertencias y Precauciones* (5.8)].

Hipotensión ortostática y síncope

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, especialmente recién iniciado el tratamiento y a veces también al reiniciar el tratamiento o al aumentar la dosis [véase *Advertencias y Precauciones* (5.9)].

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes en relación al cuidado apropiado para evitar el calor excesivo y la deshidratación [véase *Advertencias y Precauciones* (5.12)].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motriz

Advertir a los pacientes sobre realizar actividades que requieran estar alertas mentalmente, tales como operar maquinaria peligrosa o manejar vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no afecta negativamente su capacidad para realizar dichas actividades [véase *Advertencias y Precauciones* (5.14)].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a su profesional de la salud sobre cualquier cambio en su prescripción actual o la ingesta de medicamentos de venta libre, debido a que existe potencial de interacciones clínicamente significativas [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

Embarazo

Informar a las pacientes que el uso de REXULTI® durante el tercer trimestre del embarazo puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el recién nacido, y que deben notificar a su profesional de la salud si existe la sospecha o confirmación de un embarazo. Informar a las pacientes que existe un registro de la exposición al medicamento durante el embarazo, que vigila la evolución de los embarazos de mujeres expuestas a REXULTI® durante el mismo [véase *Poblaciones Específicas* (8.1)].

Fabricado en Japón por:

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

Para:

Lundbeck América Central, S. A.
Punta Pacífica – Torre de las Américas – Torre B Piso 6°
Ciudad de Panamá, República de Panamá

Empacado en Francia por:

Elaiapharm - Valbonne, 2881 route des Crêtes, ZI Les Bouillides Sophia
Antipolis, Valbonne, 06560 Francia

Aprobado en febrero del 2018.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar REXULTI® con seguridad y efectividad. Véase la Información para Prescribir completa de REXULTI®.

REXULTI® (brepiprazol) comprimidos recubiertos, para uso oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Véase el recuadro completo de advertencias en la Información para Prescribir completa

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con agentes antipsicóticos, están en riesgo incrementado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia (5.1).

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes. Vigilar el empeoramiento clínico y surgimiento de pensamientos y conductas suicidas (5.2).

La seguridad y efectividad de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos (8.4)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Advertencias y Precauciones, Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas (5.7)

02/2018

INDICACIONES Y USO

REXULTI® es un antipsicótico atípico indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (1, 14.1)
- Tratamiento de la Esquizofrenia (1, 14.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Administrar REXULTI® una vez al día con o sin alimento (2.1, 2.2, 12.3)

Indicación	Dosis de Inicio	Dosis Recomendada	Dosis Máxima
TDM (2.1)	0.5 mg/día o 1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Esquizofrenia (2.2)	1 mg/día	2 a 4 mg/día	4 mg/día

- *Insuficiencia Hepática Grave Moderada a Severa (calificación de Child-Pugh ≥ 7):* 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 (2.4)
- *Insuficiencia Renal Moderada, Severa o en Etapa Terminal (CLcr < 60 mL/min):* 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 (2.4)
- *Metabolizadores Lentos Conocidos del CYP2D6:* Reducir la dosis usual a la mitad (2.5)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a REXULTI® o a cualquiera de sus componentes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones Adversas Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia:* Aumento en la incidencia de REG_00098411 v. 4.0

reacciones adversas cerebrovasculares (tales como trombosis, crisis isquémica transitoria) (5.3)

- *Síndrome Neuroléptico Maligno:* Manejo con discontinuación inmediata y vigilancia estrecha.
- *Disquinesia Tardía:* Descontinuar si es clínicamente apropiado (5.5)
- *Cambios Metabólicos:* Vigilar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y ganancia de peso (5.6)
- *Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas:* Considerar disminución o discontinuación de la dosis (5.7)
- *Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:* Realizar biometrías hemáticas completas (BHC) en pacientes con disminución previa de la cuenta de leucocitos o historia de leucopenia o neutropenia. Considerar la discontinuación de REXULTI® si ocurre una disminución clínicamente importante en la cuenta de leucocitos en ausencia de otros factores causales (5.8)
- *Hipotensión Ortostática y Síncope:* Vigilar la frecuencia cardíaca y presión sanguínea y advertir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope (5.9)
- *Convulsiones:* Tener precaución en pacientes con historia de crisis convulsivas o con afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones (5.11)
- Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La lactosa se debe tener cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron (6.1):

TDM: Aumento de peso y acatisia ($\geq 5\%$ y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Esquizofrenia: Aumento de peso ($\geq 4\%$ y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS EN SOSPECHA contactar a Lundbeck América Central, S. A. en el teléfono +507 2015556 ([www. safetyluargentina@lundbeck.com](mailto:safetyluargentina@lundbeck.com))

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

Factores	Ajustes de Dosis de REXULTI® (2.5)
Inhibidores fuertes del CYP2D6* o CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores fuertes/moderados del CYP2D6 con Inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Inductores fuertes del CYP3A4	Duplicar la dosis usual y ajustar posteriormente en base a la respuesta clínica

*REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM cuando es administrado con inhibidores fuertes del CYP2D6 (tales como paroxetina, fluoxetina).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en neonatos con exposición en el tercer trimestre (8.1)

Véase 17 para INFORMACIÓN RECOMENDADA PARA EL PACIENTE y la Guía Médica

Revisado: 02/20/2018

CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor

(TDM)

- 2.2 Tratamiento de la Esquizofrenia
- 2.3 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Hepática
- 2.4 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Renal
- 2.5 Modificaciones a la Dosis en Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para Uso Concomitante con Inhibidores o Inductores del CYP

3 FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.2 Pensamientos y Conductas Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes
- 5.3 Reacciones Adversas Cerebrovasculares incluyendo Trombosis en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.4 Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)
- 5.5 Disquinesia Tardía
- 5.6 Cambios Metabólicos
- 5.7 Ludopatía de Azar y Otras Conductas Compulsivas
- 5.8 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis
- 5.9 Hipotensión Ortostática y Síncope
- 5.10 Caídas
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Desregulación de la Temperatura Corporal
- 5.13 Disfagia
- 5.14 Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Fármacos que tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®
- 7.2 Fármacos que No tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Uso en Pediatría
- 8.4 Uso en Geriatría
- 8.6 Metabolizadores Lentos del CYP2D6
- 8.7 Insuficiencia Hepática
- 8.8 Insuficiencia Renal
- 8.9 Otras Poblaciones Específicas

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

- 9.1 Sustancias Controladas
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinamia

- 12.3 Farmacocinética
- 13 **ESTUDIOS NO CLÍNICOS DE TOXICOLOGÍA**
 - 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

14.2 Esquizofrenia

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación Comercial

16.2 Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa, no están listadas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]

Pensamientos y Conductas Suicidas

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes en los estudios a corto plazo. Vigilar estrechamente el empeoramiento clínico y el surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. La seguridad y eficacia de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos [véase Advertencias y Precauciones (5.2), Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].

1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

REXULTI® está indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) [véase Estudios Clínicos (14.1)]
- Tratamiento de la Esquizofrenia [véase Estudios Clínicos (14.2)].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

Incrementar gradualmente hasta 1 mg una vez al día, después hasta la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deben hacerse en intervalos semanales en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Re-evaluar periódicamente para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada para el tratamiento.

2.2 Tratamiento de la esquizofrenia

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® es 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Incrementar gradualmente hasta 2 mg una vez al día en los Días 5 a Día

7, después hasta 4 mg en el Día 8 en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

2.3 Ajustes a la dosis para insuficiencia hepática

En paciente con insuficiencia hepática grave (calificación de Child-Pugh de ≥7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.4 Ajustes a la dosis para insuficiencia renal

En paciente con insuficiencia renal moderada, grave o en etapa terminal (depuración de creatinina CL_{Cr}<60 mL/min), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.8), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.5 Modificaciones a la dosis en metabolizadores lentos del CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores del CYP

Se recomiendan los ajustes a la dosis en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del citocromo P450 (CYP) 2D6 y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores del CYP 3A4 o inhibidores del CYP2D6 o inductores fuertes del CYP3A4 (véase la Tabla 1). Si el fármaco administrado es discontinuado, ajustar la dosis de REXULTI® a su nivel original. Si el inductor del CYP3A4 es discontinuado, reducir la dosis de REXULTI® hasta el nivel original durante 1 a 2 semanas [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1), *Farmacología Clínica* (12.3)].

Tabla 1: Ajuste de la dosis de REXULTI® para metabolizadores lentos del CYP2D6 y para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 y/o inductores del CYP3A4.

Factores	Dosis ajustada de REXULTI®
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis usual
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual
Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores fuertes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores fuertes del CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual
Pacientes que toman inductores del CYP3A4	
Inductores fuertes del CYP3A4	Administrar la dosis usual durante 1 a 2 semanas

* En estudios clínicos que examinaron el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, la dosis no fue ajustada para inhibidores fuertes del CYP2D6 (ejemplo, paroxetina, fluoxetina). De acuerdo a lo anterior, las consideraciones del CYP ya son factores en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REXULTI® comprimidos recubiertos están disponibles en 6 concentraciones (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Dosis y descripción de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del comprimido recubierto	Color / forma del comprimido	Marca en el comprimido recubierto
0.25 mg	Café claro, redondo, convexo y biselado	“BRX” y “0.25”
0.50 mg	Naranja claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “0.5”
1 mg	Amarillo claro, redondo, convexo y biselado	“BRX” y “1”
2 mg	Verde claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “2”
3 mg	Púrpura claro; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “3”
4 mg	Blanco; redondo, convexo y biselado	“BRX” y “4”

4 CONTRAINDICACIONES

REXULTI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Las reacciones pueden consistir en exantema, hinchazón facial, anafilaxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que estaban tomando agentes antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con fármaco fue de aproximadamente 4.5% en comparación con la tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo placebo.

No obstante que las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser ya fuese de origen cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. ej., neumonía). REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [véase el recuadro de *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

5.2 Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En los análisis concentrado de los estudios controlados de medicamentos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) con placebo, que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y más de 4,400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años o menores, fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. En la Tabla 3 se muestran diferencias entre el medicamento y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas por cada 1000 pacientes tratados.

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto del medicamento antidepresivo sobre el suicidio.

Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios concentrados controlados con placebo, de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos

Rango de edad (años)	Diferencia entre el medicamento y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados
	Aumentos en comparación con el placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar a todos los pacientes tratados con antidepresivos ante la aparición de empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses de terapia farmacológica y en momentos de cambios en la dosificación. Aconsejar a los miembros de la familia o cuidadores de pacientes, que vigilen los cambios en el comportamiento y que avisen al profesional de la salud. Considere cambiar el régimen terapéutico incluida la posible interrupción de REXULTI®, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen a la enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

En estudios controlados con placebo en sujetos ancianos con demencia, los pacientes aleatorizados hacia risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares y de crisis isquémica transitoria, incluidos los eventos cerebrovasculares con desenlace fatal. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

5.4 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. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Otros signos pueden consistir en niveles elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdmiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de SNM, suspender inmediatamente REXULTI® y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y monitoreo.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles, se puede desarrollar con los medicamentos antipsicóticos. El riesgo parece ser el más alto entre los adultos mayores, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

No existe un tratamiento conocido para casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, REXULTI® se debe prescribir de una manera que tenga mayor probabilidad de reducir el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con REXULTI®, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con REXULTI® a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®, han causado cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase farmacológica a la fecha producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

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. Se han reportado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con REXULTI® [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Evalúe la glucemia en ayunas antes o poco después del inicio del medicamento antipsicótico y monitorear periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) y de limitrofes (≥100 y <126 mg/dL) a niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios de depresión abiertos a largo plazo, el 5% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio a niveles altos, mientras tomaban REXULTI® más el tratamiento antidepresivo (TAD); el 25% de los sujetos con glucosa en ayunas al límite experimentaron cambios a niveles altos. Combinados, el 9% de los sujetos con niveles normales o en límite de glucosa en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) o de limitrofes (≥100 y <126 mg/dL) hacia niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 8% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio de los niveles normales a altos mientras tomaban REXULTI®; el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas en el límite, experimentaron cambios desde niveles limítrofes hacia niveles altos. Combinados, el 10% de los sujetos con niveles normales o limítrofes de glucosa en ayunas experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas en el registro basal y vigilarlo periódicamente durante el tratamiento.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, 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 los que recibieron placebo. La Tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 4: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM

	Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal			
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Triglicéridos				
De normal hacia alto (<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	6% (15/257)*	5% (7/145)*	13% (15/115)*	9% (13/150)*
De normal/en límite hacia muy alto (<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	0% (0/309)*	0% (0/177)*	0.7% (1/143)*	0% (0/179)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal a alto fueron reportados en el 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y se reportaron cambios desde el registro basal de normal hacia abajo en el 14 % (Colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 17% experimentaron cambios hacia niveles altos y el 0.2% experimentaron cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o limítrofes de triglicéridos en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 5: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de esquizofrenia de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración

	Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal			
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	4 mg/día
Triglicéridos				
De normal hacia Alto (<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	6% (15/253)*	10% (7/72)*	8% (19/232)*	10% (22/226)*
De normal/en límite hacia muy alto (<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	0% (0/303)*	0% (0/94)*	0% (0/283)*	0.4% (1/283)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal hacia alto, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y se informaron cambios respecto al valor basal de normal hacia abajo en el 17% (colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 13% experimentó cambios en los triglicéridos hacia niveles altos y el 0.4% experimentó cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o en límite de triglicéridos en ayunas, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®. Registrar el peso corporal al iniciar el tratamiento y con frecuencia a partir de entonces.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La Tabla 6 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en la visita final, en los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con TDM.

Tabla 6: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en TDM

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
Proporción de pacientes con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

* N= el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$.

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 4% de los pacientes interrumpieron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio desde el valor basal en el peso corporal de 2.9 kg en la semana 26 y 3.1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 30% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal y el 4% demostró una disminución de $\geq 7\%$ en el peso corporal.

Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en visita final de los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 7: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en esquizofrenia

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	3 mg/día n=362
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
Proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal.
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 0.6% de los pacientes descontinuaron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con el cambio medio desde el valor basal en el peso corporal, de 1.3 kg a la semana 26 y 2.0 kg a la semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 20% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal y 10% tuvo una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal.

5.7 Ludopatía y otros comportamientos compulsivos

Los informes de casos posteriores a la comercialización sugieren que los pacientes pueden experimentar impulsos intensos, particularmente para apostar y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman REXULTI®. Otros impulsos compulsivos, reportados con menor frecuencia, consisten en: deseos sexuales, hacer compras, comilonas o atracones, así como otras conductas impulsivas o compulsivas. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de impulsos de juego, deseos sexuales compulsivos, compras compulsivas, atracones o comidas compulsivas u otros impulsos mientras están siendo tratados con REXULTI®. En algunos casos, aunque no en todos, se reportó que los impulsos se detuvieron cuando la dosis se redujo o se suspendió el medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce. Considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos.

5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales) con otros agentes de esta clase farmacológica.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (leucocitos) preexistente o un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con una cuenta de leucocitos o CAN bajos preexistentes o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realizar una biometría hemática completa (BHC) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento. En tales pacientes considerar la interrupción de REXULTI® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar con prontitud si aparecen tales síntomas o signos. Interrumpir REXULTI® en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y hacer seguimiento de su cuenta de leucocitos hasta la recuperación.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante la escalación gradual e inicial de la dosis y al aumentar la dosis.

En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo de REXULTI® +TAD en pacientes con TDM, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI® +TAD en comparación con pacientes tratados con placebo +TAD incluyó: mareos (2% versus 2%) e hipotensión ortostática (0.1% versus 0%). En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo, de REXULTI® en pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con pacientes que recibieron placebo, fue: mareos (2% versus 2%), hipotensión ortostática (0.4% versus 0.2%) y síncope (0.1% versus 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser controlados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción) y pacientes con enfermedad vascular cerebral. REXULTI® no ha sido evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización.

5.10 Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI®, pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En los pacientes que presentan enfermedades, afecciones o que reciben medicamentos que podrían agravar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

5.11 Convulsiones

Al igual que otros medicamentos antipsicóticos, REXULTI® puede causar convulsiones. El riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de mayor edad.

5.12 Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central el ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos; usar REXULTI® con precaución en pacientes que pueden experimentar estas condiciones.

5.13 Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los medicamentos antipsicóticos, incluido REXULTI®, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

5.14 Potencial de deterioro cognitivo y motor

REXULTI®, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En los estudios clínicos controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, la somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) se reportó en el 4% de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios clínicos controlados con placebo 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, se informó somnolencia (que incluye sedación e

hipersomnia) en el 5% de los pacientes tratados con REXULTI®, en comparación con el 3% de los pacientes tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no les afecta negativamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en las secciones de la información para prescribir:

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) [véase Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Discinesia tardía [véase Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Cambios metabólicos [véase Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Ludopatía y otras conductas compulsivas [véase Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [véase Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Hipotensión ortostática y síncope [véase Advertencias y Precauciones (5.9)]
- Caídas [véase Advertencias y Precauciones (5.10)]
- Convulsiones [véase Advertencias y Precauciones (5.11)]
- Desregulación de la temperatura corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.12)]
- Disfagia [véase Advertencias y Precauciones (5.13)]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [véase Advertencias y Precauciones (5.14)]

6.1 Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en estudios clínicos de un medicamento, no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 1054 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de TDM que participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en los que REXULTI® se administró en dosis de 1 mg a 3 mg al día como tratamiento complementario a la terapia antidepressiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron recibiendo la terapia antidepressiva [véase los Estudios Clínicos (14.1)].

Reacciones adversas reportadas como motivos para la interrupción del tratamiento

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

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® adyuvante con una incidencia mayor al placebo adyuvante) que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con TDM).

Tabla 8: Concentración de reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en TDM (Estudios 1 y 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=226)	2 mg/día (N=188)	3 mg/día (N=229)	Todos REXULTI® (N = 643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1%	3%	2%	1%	2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	2%	3%	2%	5%	3%
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2%	7%	1%	3%	4%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	7%	8%	6%	7%
Disminución del cortisol sanguíneo	1%	4%	0%	3%	2%
Metabolismo y nutrición					
Aumento del apetito	2%	3%	3%	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	2%	4%	7%	14%	9%
Cefalea	6%	9%	4%	6%	7%
Somnolencia	0.5%	4%	4%	6%	5%
Temblores	2%	4%	2%	5%	4%
Mareo	1%	1%	5%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1%	2%	4%	4%	3%
Inquietud	0%	2%	3%	4%	3%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios de TDM

En los Estudios 1 y 2, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥2% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD, la incidencia de acatisia e inquietud aumentó con el aumento de la dosis.

Esquizofrenia

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 852 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de esquizofrenia, quienes participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en los que se administró REXULTI® en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg [véase Estudios Clínicos (14.2)].

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas asociadas con REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® con incidencia mayor que el placebo) durante los estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 9: Concentración de reacciones adversas en estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia (Estudios 3 y 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=120)	2 mg/día (N=368)	4 mg/día (N=364)	TODOS REXULTI® (N = 852)
Trastornos gastrointestinales					
Dispepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	3%	4%	4%	4%
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre	1%	4%	2%	2%	2%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatísia	5%	4%	5%	7%	6%
Temblores	1%	2%	2%	3%	3%
Sedación	1%	2%	2%	3%	2%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo

Síntomas extrapiramidales

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP, excluyendo la acatísia, fue del 6% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus 3% en los pacientes tratados con placebo + TAD. La incidencia de eventos de acatísia en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD fue del 9% versus 2% en los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales (SEP), la Escala de Evaluación de Acatísia de Barnes (BARS) para la acatísia y la escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus placebo + TAD en las escalas BARS (4% versus 0.6%) y SAS (4% versus 3%).

Esquizofrenia

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP informadas, excluyendo la acatísia, fue del 5% en los pacientes tratados con REXULTI® versus 4% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatísia en los pacientes tratados con REXULTI®, fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en esquizofrenia, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson Angus (SAS) para Síntomas Extrapiramidales (SEP), la Escala de Evaluación de la Acatísia de Barnes (BARS) para la acatísia y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® versus placebo en las escalas BARS (2% versus 1%) y SAS (7% versus 5%).

Distonía

Los síntomas de distonía pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que en ocasiones evolucionan hacia una opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. No obstante que estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con el uso de medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Un elevado riesgo de distonía aguda se observa en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas durante la Evaluación Previa a la Comercialización de REXULTI®

A continuación se muestran otras reacciones adversas (con una frecuencia ≥1% y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y esquizofrenia. La siguiente lista no incluye reacciones adversas: 1) ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en la información para prescribir, 2) para las que una causa del medicamento era remota, 3) que fueron tan generales como para ser poco informativas, 4) que se consideró que no tuvieron implicaciones clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia igual o menor que el placebo.

Trastornos oculares: Visión borrosa

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

Infecciones e infestaciones: Infección de vías urinarias

Pruebas complementarias: Aumento de prolactina en sangre

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Hiperhidrosis

7

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1

Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI®

Inhibidores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un potente inhibidor del CYP3A4, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	itraconazol, claritromicina, ketoconazol
Inhibidores potentes del CYP2D6*	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inhibidor potente del CYP2D6, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	paroxetina, fluoxetina, quinidina
Tanto inhibidores del CYP3A4 e inhibidores del CYP2D6	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, aumentó la exposición de brexpiprazol en

	comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, disminuir la dosificación de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>]
<i>Ejemplos:</i>	1) itraconazol + quinidina 2) fluconazol + paroxetina 3) itraconazol + duloxetina 4) fluconazol + duloxetina
Inductores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4 disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>]
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4, aumentar la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	Rifampicina, hierba de San Juan

* En estudios clínicos que examinaron la administración adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, no se ajustó la dosis en los pacientes que recibieron inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, las consideraciones del CYP ya se tienen en cuenta en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® puede administrarse sin ajustar de dosis en pacientes con TDM.

7.2 Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

De acuerdo con los estudios de farmacocinética, no se requiere ajustar la dosis de REXULTI® cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP2B6 (p. ej., ticlopidina) o modificadores del pH gástrico (p. ej., omeprazol). Adicionalmente, no se requiere ajustar la dosis para sustratos del CYP2D6 (por ej., dextrometorfano), CYP3A4 (p. ej., lovastatina), CYP2B6 (p. ej., bupropión), BCRP (p. ej., rosuvastatina) o P-gp (p. ej., fexofenadina) cuando se administren concomitantemente con REXULTI®.

8 ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a REXULTI® durante la preñez. Para obtener más información, visite:

<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con REXULTI® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. Sin embargo, los recién nacidos cuyas madres están expuestas a medicamentos antipsicóticos, como REXULTI®, durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia. En estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta de 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día en mg/m². Sin embargo, cuando a las ratas preñadas se les administró brexpiprazol en el período de organogénesis durante la lactancia, el número de muertes perinatales de cachorros aumentó a 73 veces la DMRH [véase REG_00098411 v. 4.0].

Datos]. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la(s) población(es) indicada(s). En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Se han notificado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que incluyen agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación, en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en severidad. Algunos neonatos se recuperaron en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar los síntomas de manera apropiada.

Datos

Datos en animales

Ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10, y 30 mg/kg/día (7.3, 24, y 73 veces la DMRH en base a mg/m²) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis hasta 73 veces superiores a la DMRH.

Las conejas hembra preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la DMRH) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo, con dosis hasta 146 veces superiores a la DMRH. Los resultados de la disminución del peso corporal, la osificación retardada y el aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas, se observaron en los fetos con dosis hasta 730 veces la DMRH, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la DMRH) a ratas preñadas durante el período de organogénesis y durante la lactancia, el número de crías vivas disminuyó y las muertes posnatales tempranas aumentaron con la dosis 73 veces mayor que la DMRH. La alteración de la lactancia en las madres y el bajo peso al nacer, así como la disminución del aumento de peso corporal en los cachorros, se observaron con dosis hasta 73 veces la DMRH, pero no con la dosis 24 veces mayor a la DMRH.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios sobre la lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche materna, los efectos del brexpiprazol en el lactante ni los efectos del brexpiprazol sobre la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de la rata. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud del amamantamiento deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de tomar REXULTI®, así como cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante alimentado con leche materna, por el uso de REXULTI® o por la condición materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos sobre la eficacia de REXULTI® no incluyeron a ningún paciente de 65 años o más edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la dosis para el paciente anciano debe seleccionarse con precaución, iniciando con la dosis más baja en el extremo inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otras terapias con medicamentos.

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

Los medicamentos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

8.6 Metabolizadores lentos del CYP2D6

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administren agentes metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos, debido a que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales del CYP2D6. Aproximadamente el 8% de los caucásicos y el 3-8% de los afroamericanos no pueden metabolizar los sustratos del CYP2D6 y están clasificados como metabolizadores lentos [véase Dosis y Administración (2.5), Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7). Generalmente los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥7) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.3)].

8.8 Insuficiencia renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o en etapa terminal (CLcr <60 mL/minuto). Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr <60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.4)].

8.9 Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de REXULTI® en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase Farmacología (12.3)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

REXULTI® no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

Los animales a los que se les dio acceso a REXULTI® no se auto-administraron el medicamento, lo que sugiere que REXULTI® no tiene propiedades gratificantes.

9.3 Dependencia

Los humanos y animales que recibieron la administración crónica de REXULTI®, no mostraron ningún signo de abstinencia al suspender el medicamento. Esto sugiere que REXULTI® no produce dependencia física.

10 SOBREDOSIS

Existe experiencia limitada en los estudios clínicos con respecto a la sobredosis de REXULTI® en humanos.

Consulte un Centro de Control de Envenenamiento para obtener orientación actualizada y consejos sobre una sobredosis de REXULTI®. El tratamiento de la sobredosis debe enfocarse 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.

Carbón

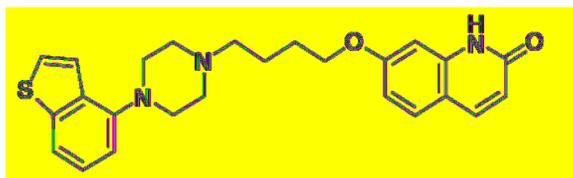
El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la Cmax y el área bajo la curva (ABC) de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a 23% y un 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, no existe suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®.

Hemodiálisis

No existe información del efecto de la hemodiálisis sobre el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®; es poco probable que la hemodiálisis sea útil debido a que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

11 DESCRIPCIÓN

Brepiprazol, un antipsicótico atípico, está disponible como REXULTI® (brepiprazol) en la forma de comprimidos recubiertos. Brepiprazol es el 7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazina-1-il] butiloxi}quinolin-2(1H)-ona. La fórmula empírica es C₂₅H₂₇N₃O₂S y su peso molecular es 433.57. La estructura química es:



REXULTI® comprimidos recubiertos son para administración oral y están disponibles en concentraciones de 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg. Los ingredientes inactivos son la lactosa monohidratada, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa y talco. Los colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro y óxido ferroso férrico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción del brexpiprazol en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) o la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol puede estar mediada por una combinación de la actividad agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₂, y la actividad antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A}.

12.2 Farmacodinámica

Brepiprazol tiene afinidad (expresada como K_i) por múltiples receptores monoaminérgicos que incluyen serotonina 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM) dopamina D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM) y receptores noradrenérgicos α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM) y α_{2C} (0.59 nM). Brepiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, D₂, y D₃ y como un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, y α_{2C}. Brepiprazol también muestra afinidad por el receptor de la histamina H₁ (19 nM) y por el receptor muscarínico M₁ (67% de inhibición a 10 μM).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) en el tratamiento de la esquizofrenia y 4 veces mayor que la DMRH para el terapia adyuvante de los antidepresivos en el tratamiento del TDM, REXULTI® no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis única de REXULTI® comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol ocurrieron dentro de las 4 horas posteriores a la administración; asimismo la biodisponibilidad oral absoluta fue del 95%. Las concentraciones de brexpiprazol en el estado de equilibrio se alcanzaron a los 10 a 12 días posteriores a la administración.

REXULTI® puede ser administrado con o sin alimentos. La administración de un comprimido recubierto de 4 mg de REXULTI® con una comida estándar rica en grasas, no afectó significativamente la C_{max} o el ABC 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 sea un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1.56 ± 0.42 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 ácida $\alpha 1$ y su unión a proteínas 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 o digitoxina.

Eliminación

Metabolismo

Basado en estudios de metabolismo de brexpiprazol *in vitro* utilizando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se mostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por las CYP3A4 y CYP2D6.

Brepiprazol se metaboliza *in vivo* principalmente mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y su principal metabolito, el DM-3411, fueron las moléculas farmacológicas predominantes en la circulación sistémica. En el estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23% al 48% de la exposición a brexpiprazol (ABC) en el plasma. Por lo tanto, se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

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

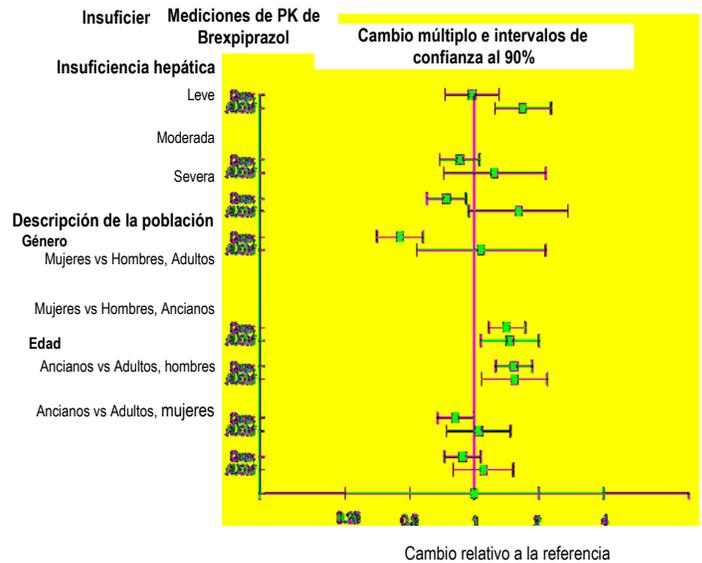
Excreción

Después de la administración de una dosis oral única de brexpiprazol marcado con $[14C]$, aproximadamente el 25% y el 46% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol inalterado fue excretado en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente de un comprimido recubierto de brexpiprazol por vía oral después de la administración una vez al día, es de $19.8 (\pm 11.4)$ mL/h/kg. Después de la administración múltiple una vez al día de REXULTI®, las vidas medias de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito DM-3411, fueron de 91 horas y 86 horas, respectivamente.

Estudios en poblaciones específicas

Las exposiciones a brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis de farmacocinética de la población indicó que la exposición a brexpiprazol en pacientes con insuficiencia renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

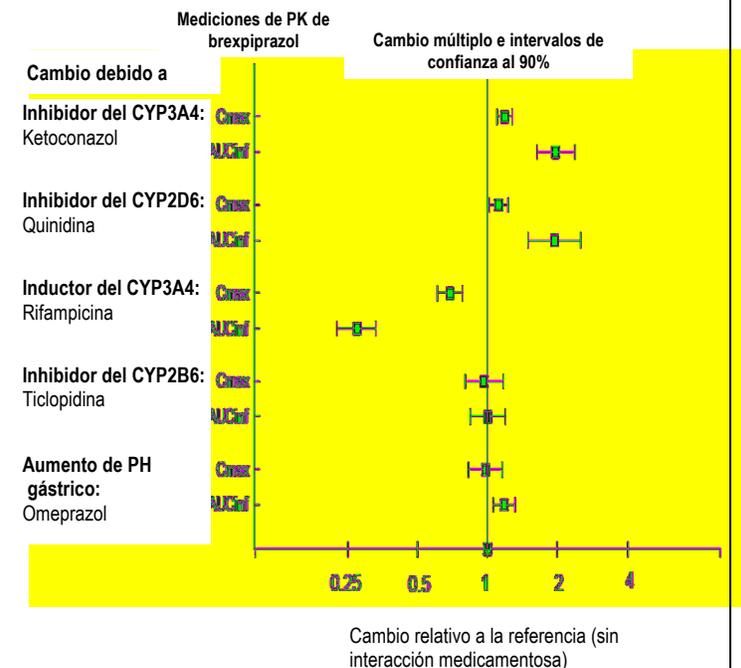
Figura 1: Efectos de los Factores Intrínsecos en la Farmacocinética de Brexpiprazol



Estudios de interacciones medicamentosas

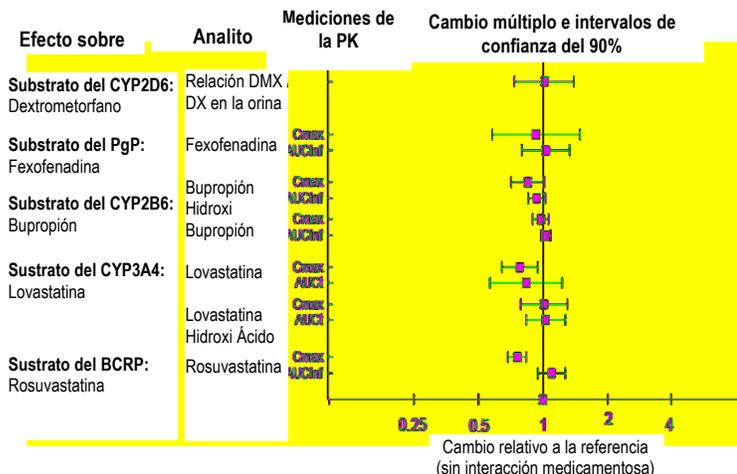
En la Figura 2 se resumen los efectos de otros medicamentos sobre la exposición a brexpiprazol. Con base en la simulación, se espera un aumento de 5.1 veces en los valores del ABC en el estado de equilibrio cuando se administran metabolizadores rápidos del CYP2D6 con inhibidores potentes del CYP2D6 y CYP3A4. Se espera un aumento de 4.8 veces en los valores medios de ABC en el estado de equilibrio en metabolizadores lentos del CYP2D6 administrados con inhibidores potentes del CYP3A4 [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

Figura 2: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de brexpiprazol



En la Figura 3 se resumen los efectos de REXULTI® sobre las exposiciones de otros medicamentos.

Figura 3: Efectos de REXULTI® en la farmacocinética de otros medicamentos



13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones ICR y ratas SD. Brexpiprazol fue administrado por vía oral durante dos años a ratones machos y hembras en dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis máxima oral recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día, basada en mg/m² de área de superficie corporal) y a ratas machos y hembras en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, y de 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la DMRH por vía oral en machos y hembras, respectivamente). En ratones hembras, la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria aumentó con todas las dosis y la incidencia de carcinoma adenoescamoso aumentó a 2.4 y 6.1 veces la DMRH. No se observó aumento en la incidencia de tumores en los ratones machos. En el estudio en ratas, brexpiprazol no fue carcinogénico para ninguno de los sexos en dosis de hasta 73 veces la DMRH.

Con la administración crónica de fármacos antipsicóticos se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamaria e hipófisis de roedores y se considera que están mediados por la prolactina. El potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel sérico de prolactina ha sido demostrado tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores, sobre el riesgo para los humanos.

Mutagénesis

Brepiprazol no fue mutagénico cuando se probó en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol resultó negativo en la prueba de actividad clastogénica del ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas; de la misma manera, no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vivo* en células de mamíferos, pero solo en dosis que indujeron citotoxicidad. Ponderando la evidencia, no se considera que brexpiprazol represente un riesgo genotóxico para los humanos.

Alteración de la fertilidad

Las ratas hembras fueron tratadas con dosis orales de 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la DMRH por vía oral basada en mg/m²) antes del apareamiento con machos no tratados y continuó así hasta la concepción e implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad con las dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumento de pérdidas pre-implantación con la dosis de 30 mg/kg/día.

Las ratas machos fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la DMRH por vía oral, basada en mg/m²) durante 63 días

antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se observaron diferencias en la duración del apareamiento ni en los índices de fertilidad en los machos, con ninguna de las dosis de brexpiprazol.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la eficacia de REXULTI® en el tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en dos estudios controlados con placebo, doble ciego, de dosis fijas, de 6 semanas de duración en pacientes adultos que reunieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieran una respuesta inadecuada a una terapia antidepressiva previa (1 a 3 esquemas) en el episodio actual y que también hubieran demostrado una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de tratamiento antidepressivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada del tratamiento antidepressivo prospectivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejoría importante durante todo el curso del tratamiento.

Los pacientes en el Estudio 228 (de aquí en adelante denominado “Estudio 1”) fueron aleatorizados para recibir REXULTI® 2 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en el Estudio 227 (de aquí en adelante denominado “Estudio 2”) fueron asignados aleatoriamente a REXULTI® 1 o 3 mg una vez al día o placebo. Para los pacientes asignados a REXULTI®, todos iniciaron el tratamiento con 0.5 mg una vez al día durante la Semana 1. En la Semana 2, la dosis de REXULTI® se aumentó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y de la Semana 3 en adelante se mantuvo la dosis de 1 mg o se aumentó a 2 mg o 3 mg una vez al día, de acuerdo a la asignación del tratamiento. Posteriormente, se mantuvo la dosis durante las 4 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en la escala para la evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala clínica de 10 ítems para evaluar el grado de síntomas depresivos, en el que el 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la aleatorización, el puntaje medio total en la escala MADRS fue de 27. En los Estudios 1 y 2, REXULTI® (+ el tratamiento antidepressivo [TAD]) en dosis de 2 mg/día y 3 mg/día, fue superior al placebo + TAD para reducir los puntajes medio totales en la escala MADRS. Los resultados de los parámetros primarios de eficacia en ambos estudios de dosis fijas, se muestran en la Tabla 11 a continuación. La Figura 4 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición de eficacia primaria (MADRS) en el Estudio 1.

Tabla 11: Resumen de los resultados de eficacia de los Estudios 1 y 2 en el tratamiento adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición de eficacia primaria: MADRS		
			Puntaje medio Basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
1	REXULTI® (2 mg/día) + TAD*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo + TAD	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI® (1 mg/día + TAD)	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)

REXULTI® (brexpiprazol)

REXULTI® (3 mg/día) + TAD	213	26.5 (5.6)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
Placebo + TAD	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

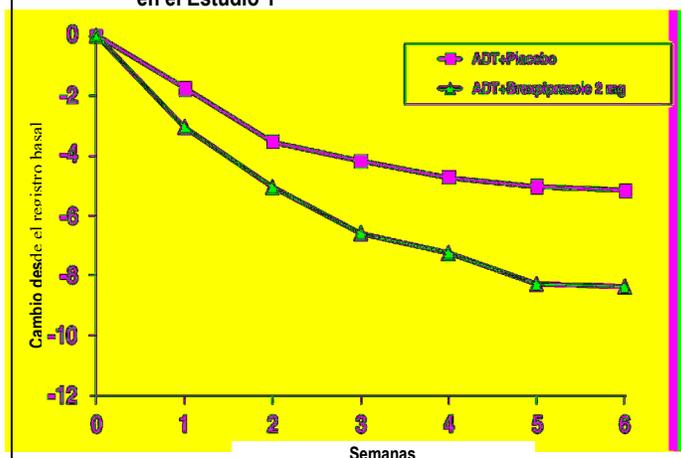
SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de cuadrados mínimos; IC: intervalo de confianza no ajustado. TAD: tratamiento antidepresivo

* Dosis superiores en forma estadísticamente significativa al placebo.

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

Al examinar subgrupos de la población, no hubo indicios de una respuesta diferencial basada en edad, sexo, raza o el antidepresivo prospectivo elegido.

Figura 4: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala MADRS por Visita de Estudio (semana), en Pacientes con TDM en el Estudio 1



14.2 Esquizofrenia

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento de adultos con esquizofrenia fue demostrada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia.

En ambos estudios, el Estudio 231 (de aquí en adelante denominado "Estudio 3") y el Estudio 230 (de aquí en adelante denominado "Estudio 4"), los pacientes fueron aleatorizados para recibir REXULTI® en dosis de 2 o 4 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en los grupos de REXULTI® iniciaron el tratamiento con la dosis de 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4. La dosis de REXULTI® fue aumentada a 2 mg en los Días 5 a 7. La dosis fue mantenida en 2 mg una vez al día o incrementada a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación de tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primaria de eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en el puntaje total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología en general (16 ítems); cada uno categorizado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). Los puntajes totales de la PANSS tienen un rango desde 30 (mejor) hasta 210 (peor).

En el Estudio 3, REXULTI® tanto en dosis de 2 mg/día como de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS. En el Estudio 4, REXULTI® en dosis de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS (Tabla 12). La Figura 5 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición primaria de eficacia (cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS) en el Estudio 3.

El análisis de subgrupos de la población en base a la edad, sexo y raza, no sugirió respuestas diferenciales.

REXULTI® (brexpiprazol)

Tabla 12: Resumen de los resultados de eficacia de los estudios en esquizofrenia

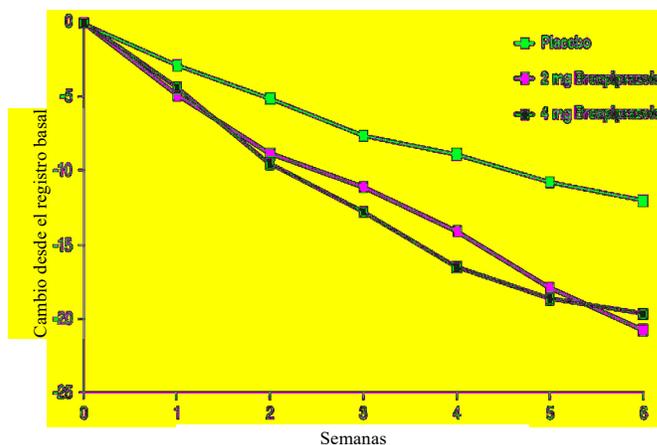
Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición primaria de eficacia: PANSS		
			Puntaje medio basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
3	REXULTI® (2 mg/día)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI® (4 mg/día)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI® (2 mg/día)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI® (4 mg/día)	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado.

* Dosis superior en forma estadísticamente significativa al placebo.

^a Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos desde la basal.

Figura 5: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS por Visita del Estudio (semana), en pacientes con esquizofrenia en el Estudio 3



Se demostró la seguridad y eficacia de REXULTI® como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia de 18 a 65 años de edad, en la fase de mantenimiento de un ensayo de retiro aleatorizado (Estudio 331-10-232, de aquí en adelante denominado "Estudio 5"). Los pacientes fueron estabilizados durante por lo menos 12 semanas con 1 a 4 mg/día de REXULTI® (N=202). Después, en la fase de tratamiento doble ciego, fueron asignados aleatoriamente ya sea para continuar con REXULTI® en su dosis estable alcanzada (N=97) o para cambiar a placebo (N=105).

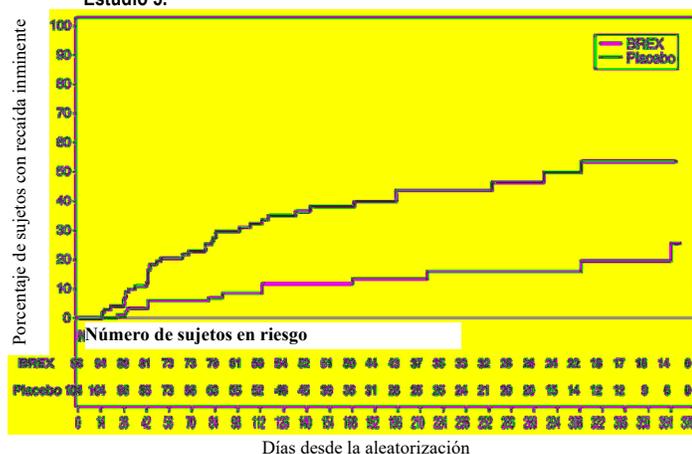
El parámetro primario de evaluación del Estudio 5 fue el tiempo desde la aleatorización hasta una recaída inminente durante la fase doble ciego, definida como: 1) calificación en el puntaje de la escala ICG de mejoría ≥ 5 (mínimamente peor) y un aumento a un puntaje >4 en los ítems de desorganización conceptual, conducta alucinatoria, suspicacia, o contenido inusual del pensamiento en la escala PANSS, ya fuese con un aumento de

REXULTI® (brexpiprazol)

≥2 puntos en un ítem específico o un aumento de ≥4 puntos en los cuatro ítems combinados de la escala PANSS; 2) hospitalización debida a empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) conducta suicida actual, o 4) comportamiento violento o agresivo.

Un análisis preliminar pre-especificado demostró un tiempo mayor estadísticamente significativo hacia la recaída en pacientes asignados aleatoriamente al grupo de REXULTI®, en comparación a los pacientes tratados con placebo. El estudio fue terminado subsecuentemente de manera prematura debido a que se demostró una eficacia sostenida. La Figura 6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego, en los grupos de REXULTI® y de placebo. El parámetro secundario clave de evaluación, la proporción de sujetos que cumplieron el criterio de recaída inminente, fue menor en forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con el grupo placebo.

Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el Estudio 5.



Nota: Un total de 202 sujetos fueron aleatorizados. De ellos, un sujeto con placebo no tomó el producto medicinal en investigación y un sujeto con brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la aleatorización. Estos dos sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia.

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación comercial

Los comprimidos recubiertos de REXULTI® (brexpiprazol) tienen marcas en un lado y están disponibles en las siguientes concentraciones y configuraciones de empaque (véase Tabla 13):

Tabla 13: Configuración de empaquetado de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del Comprimido Recubierto	Color/Forma del Comprimido Recubierto	Marcas en el Comprimido Recubierto	Tamaño del Empaque	Código NDC
0.25 mg	café claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"	Caja con 7	59148-035-13
0.5 mg	naranja claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"	Caja con 7	59148-036-13
1 mg	amarillo claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"	Caja con 7, 10, 14 y 28	59148-037-13

REXULTI® (brexpiprazol)

2 mg	verde claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"	Caja con 14 y 28	59148-038-13
3 mg	púrpura claro, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"	Caja con 14 y 28	59148-039-13
4 mg	blanca, redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"	Caja con 14 y 28	59148-040-13

16.2 Almacenamiento

Almacenar los comprimidos recubiertos de REXULTI® en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente o al cuidador que lea la descripción para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Pensamientos y conductas suicidas

Recomendar a los pacientes y cuidadores que estén pendientes de la aparición de tendencias suicidas, especialmente recién iniciado el tratamiento y cuando se aumente o disminuya la dosis e indicarles que reporten dichos síntomas a su profesional de la salud [véase el Recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

Dosis y administración

Informar a los pacientes que se puede tomar REXULTI® con o sin alimentos. Informar a los pacientes respecto a la importancia de seguir las instrucciones de escalación de la dosis [véase Dosis y Administración (2.1), (2.2)].

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el cual se ha reportado como asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos. Recomendar a los pacientes a que contacten a su profesional de la salud o a que acudan al servicio de urgencias si presentan signos o síntomas del SNM [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].

Discinesia tardía

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y recomendarles a que contacten a su profesional de la salud si ocurren estos movimientos anormales [véase Advertencias y Precauciones (5.5)].

Cambios metabólicos

Instruir a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hipoglucemia y diabetes mellitus, así como la necesidad de vigilancia específica de los niveles de glucosa y lípidos en sangre y el peso corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.6)].

Ludopatía y otras conductas compulsivas

Informar a los pacientes y a sus cuidadores de la posibilidad de que pueden experimentar impulsos compulsivos de comprar, deseos intensos de apostar, necesidades sexuales compulsivas, atracones y/u otros impulsos compulsivos así como la incapacidad de controlar dichos impulsos durante el tratamiento con REXULTI®. En algunos casos, mas no en todos, se ha reportado que estos impulsos desaparecen cuando se reduce o suspende la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.7)].

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Informar a los pacientes con una cuenta de leucocitos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducida por fármacos, que deben

monitorear la biometría hemática completa durante el tratamiento con REXULTI® [véase *Advertencias y Precauciones (5.8)*].

Hipotensión ortostática y síncope

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, especialmente recién iniciado el tratamiento y a veces también al reiniciar el tratamiento o al aumentar la dosis [véase *Advertencias y Precauciones (5.9)*].

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes en relación al cuidado apropiado para evitar el calor excesivo y la deshidratación [véase *Advertencias y Precauciones (5.12)*].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motriz

Advertir a los pacientes sobre realizar actividades que requieran estar alertas mentalmente, tales como operar maquinaria peligrosa o manejar vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no afecta negativamente su capacidad para realizar dichas actividades [véase *Advertencias y Precauciones (5.14)*].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a su profesional de la salud sobre cualquier cambio en su prescripción actual o la ingesta de medicamentos de venta libre, debido a que existe potencial de interacciones clínicamente significativas [véase *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

Embarazo

Informar a las pacientes que el uso de REXULTI® durante el tercer trimestre del embarazo puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el recién nacido, y que deben notificar a su profesional de la salud si existe la sospecha o confirmación de un embarazo. Informar a las pacientes que existe un registro de la exposición al medicamento durante el embarazo, que vigila la evolución de los embarazos de mujeres expuestas a REXULTI® durante el mismo [véase *Poblaciones Específicas (8.1)*].

Fabricado en Japón por:

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

Lundbeck América Central, S. A.
Punta Pacífica – Torre de las Américas – Torre B Piso 6°
Ciudad de Panamá, República de Panamá

Empacado en Francia por:
Elaiapharm - Valbonne, 2881 route des Crêtes, ZI Les Bouillides Sophia
Antipolis, Valbonne, 06560 Francia

Aprobado en febrero del 2018.

Exclusivo Nicaragua: Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)

N05AX16

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar REXULTI® con seguridad y efectividad. Véase la Información para Prescribir completa de REXULTI®.

REXULTI® (brexpiprazol) comprimidos recubiertos, para uso oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA Y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Véase el recuadro completo de advertencias en la Información para Prescribir completa

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con agentes antipsicóticos, están en riesgo incrementado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia. (5.1)

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes. Vigilar el empeoramiento clínico y surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. (5.2)

La seguridad y efectividad de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos. (8.4)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Advertencias y Precauciones (5.4, 5.5)

03/2020

INDICACIONES Y USO

REXULTI® es un antipsicótico atípico indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (1, 14.1)
- Tratamiento de la Esquizofrenia (1, 14.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Administrar REXULTI® una vez al día con o sin alimento. (2.1, 2.2, 12.3)

Indicación	Dosis de Inicio	Dosis Recomendada	Dosis Máxima
TDM (2.1)	0.5 mg/día o 1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Esquizofrenia (2.2)	1 mg/día	2 a 4 mg/día	4 mg/día

- *Insuficiencia Hepática Grave Moderada a Severa (calificación de Child-Pugh ≥ 7):* 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. (2.4)
- *Insuficiencia Renal Moderada, Severa o en Etapa Terminal (CLcr < 60 mL/min):* 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. (2.4)
- *Metabolizadores Lentos Conocidos del CYP2D6:* Reducir la dosis usual a la mitad. (2.5)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a REXULTI® o a cualquiera de sus componentes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones Adversas Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia:* Aumento en la incidencia de

reacciones adversas cerebrovasculares (tales como trombosis, crisis isquémica transitoria) (5.3)

- *Síndrome Neuroléptico Maligno:* Manejo con discontinuación inmediata y vigilancia estrecha. (5.4)
- *Disquinesia Tardía:* Descontinuar si es clínicamente apropiado. (5.5)
- *Cambios Metabólicos:* Vigilar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y ganancia de peso. (5.6)
- *Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas:* Considerar disminución o discontinuación de la dosis. (5.7)
- *Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:* Realizar biometrías hemáticas completas (BHC) en pacientes con disminución previa de la cuenta de leucocitos o historia de leucopenia o neutropenia. Considerar la discontinuación de REXULTI® si ocurre una disminución clínicamente importante en la cuenta de leucocitos en ausencia de otros factores causales. (5.8)
- *Hipotensión Ortostática y Síncope:* Vigilar la frecuencia cardíaca y presión sanguínea y advertir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope. (5.9)
- *Convulsiones:* Tener precaución en pacientes con historia de crisis convulsivas o con afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.11)
- Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La lactosa se debe tener cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron (6.1):

- **TDM:** Aumento de peso y acatisia (≥5% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)
- **Esquizofrenia:** Aumento de peso (≥4% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS EN SOSPECHA contactar a Lundbeck América Central, S. A. en el teléfono +507 2015556 ([www. safetyluargentina@lundbeck.com](mailto:safetyluargentina@lundbeck.com))

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

Factores	Ajustes de Dosis de REXULTI® (2.5)
Inhibidores fuertes del CYP2D6* o CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual.
Inhibidores fuertes/moderados del CYP2D6 con Inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Inductores fuertes del CYP3A4	Duplicar la dosis usual y ajustar posteriormente en base a la respuesta clínica.

*REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM cuando es administrado con inhibidores fuertes del CYP2D6 (tales como paroxetina, fluoxetina).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en neonatos con exposición en el tercer trimestre (8.1)

Véase 17 para INFORMACIÓN RECOMENDADA PARA EL PACIENTE y la Guía Médica

Revisado: 03/2020

CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

- 1 INDICACIONES TERAPEUTICAS
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- (TDM) 2.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor
- 2.2 Tratamiento de la Esquizofrenia
- 2.3 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Hepática
- 2.4 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Renal
- 2.5 Modificaciones a la Dosis en Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para Uso Concomitante con Inhibidores o Inductores del CYP

3 FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.2 Pensamientos y Conductas Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes
- 5.3 Reacciones Adversas Cerebrovasculares incluyendo Trombosis en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
- 5.4 Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
- 5.5 Disquinesia Tardía
- 5.6 Cambios Metabólicos
- 5.7 Ludopatía de Azar y Otras Conductas Compulsivas
- 5.8 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis
- 5.9 Hipotensión Ortostática y Síncope
- 5.10 Caídas
- 5.11 Convulsiones
- 5.12 Desregulación de la Temperatura Corporal
- 5.13 Disfagia
- 5.14 Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos
- 6.2 Experiencia en la post comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Fármacos que tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®
- 7.2 Fármacos que No tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Uso en Pediatría
- 8.4 Uso en Geriatría
- 8.6 Metabolizadores Lentos del CYP2D6
- 8.7 Insuficiencia Hepática
- 8.8 Insuficiencia Renal
- 8.9 Otras Poblaciones Específicas

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

- 9.1 Sustancias Controladas
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- (TDM) 14.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor
- 14.2 Esquizofrenia

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación Comercial
- 16.2 Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa, no están listadas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]

Pensamientos y Conductas Suicidas

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes en los estudios a corto plazo. Vigilar estrechamente el empeoramiento clínico y el surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. La seguridad y eficacia de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos [véase Advertencias y Precauciones (5.2), Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].

1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

REXULTI® está indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) [véase Estudios Clínicos (14.1)]
- Tratamiento de la Esquizofrenia [véase Estudios Clínicos (14.2)].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

Incrementar gradualmente hasta 1 mg una vez al día, después hasta la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deben hacerse en intervalos semanales en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Re-evaluar periódicamente para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada para el tratamiento.

2.2 Tratamiento de la esquizofrenia

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® es 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Incrementar gradualmente hasta 2 mg una vez al día en los Días 5 a Día 7, después hasta 4 mg en el Día 8 en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

2.3 Ajustes a la dosis para insuficiencia hepática

En paciente con insuficiencia hepática grave (calificación de Child-Pugh de ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.4 Ajustes a la dosis para insuficiencia renal

En paciente con insuficiencia renal moderada, grave o en etapa terminal (depuración de creatinina $CL_{Cr} < 60$ mL/min), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.8), *Farmacología Clínica* (12.3)].

2.5 Modificaciones a la dosis en metabolizadores lentos del CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores del CYP

Se recomiendan los ajustes a la dosis en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del citocromo P450 (CYP) 2D6 y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores del CYP 3A4 o inhibidores del CYP2D6 o inductores fuertes del CYP3A4 (véase la Tabla 1). Si el fármaco administrado es discontinuado, ajustar la dosis de REXULTI® a su nivel original. Si el inductor del CYP3A4 es discontinuado, reducir la dosis de REXULTI® hasta el nivel original durante 1 a 2 semanas [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1), *Farmacología Clínica* (12.3)].

Tabla 1: Ajuste de la dosis de REXULTI® para metabolizadores lentos del CYP2D6 y para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 y/o inductores del CYP3A4.

Factores	Dosis ajustada de REXULTI®
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis usual.
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores fuertes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis usual.
Inhibidores fuertes del CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual.
Pacientes que toman inductores del CYP3A4	
Inductores fuertes del CYP3A4	Administrar la dosis usual durante 1 a 2 semanas.

*En los estudios clínicos que examinaron el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, la dosis no fue ajustada para inhibidores fuertes del CYP2D6 (ejemplo, paroxetina, fluoxetina). De acuerdo a lo anterior, las consideraciones del CYP ya son factores en las recomendaciones generales de dosificación, y REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REXULTI® comprimidos recubiertos están disponibles en 6 concentraciones (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Dosis y descripción de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del comprimido recubierto	Color / forma del comprimido	Marca en el comprimido recubierto
0.25 mg	Café claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"
0.50 mg	Naranja claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"
1 mg	Amarillo claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"
2 mg	Verde claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"
3 mg	Púrpura claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"
4 mg	Blanco redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"

4 CONTRAINDICACIONES

REXULTI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Las reacciones pueden consistir en exantema, hinchazón facial, anafilaxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que estaban tomando agentes antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con fármaco fue de aproximadamente 4.5% en comparación con la tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo placebo.

No obstante que las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser ya fuese de origen cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. ej., neumonía). REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [véase el recuadro de *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

5.2 Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En los análisis concentrado de los estudios controlados de medicamentos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) con placebo, que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y más de 4400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años o menores, fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. En la Tabla 3 se muestran diferencias entre el medicamento y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas por cada 1000 pacientes tratados.

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto del medicamento antidepresivo sobre el suicidio.

Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios concentrados controlados con placebo, de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos

Rango de edad (años)	Diferencia entre el medicamento y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados
Aumentos en comparación con el placebo	
<18	14 pacientes adicionales
18 a 24	5 pacientes adicionales
Disminuciones en comparación con el placebo	
25 a 64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar a todos los pacientes tratados con antidepresivos ante la aparición de empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses de terapia farmacológica y en momentos de cambios en la dosificación. Aconsejar a los miembros de la familia o cuidadores de pacientes, que vigilen los cambios en el comportamiento y que avisen al profesional de la salud. Considere cambiar el régimen terapéutico incluida la posible interrupción de REXULTI®, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen a la enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

En estudios controlados con placebo en sujetos ancianos con demencia, los pacientes aleatorizados hacia risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares y de crisis isquémica transitoria, incluidos los eventos cerebrovasculares con desenlace fatal. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

5.4 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 REXULTI®. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Otros signos pueden consistir en niveles elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de SNM, suspender inmediatamente REXULTI® y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y monitoreo.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles, se puede desarrollar con los medicamentos antipsicóticos. El riesgo parece ser el más alto entre los adultos mayores, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome.

Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

Discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo de la discinesia tardía.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, REXULTI® se debe prescribir de una manera que tenga mayor probabilidad de reducir el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con REXULTI®, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con REXULTI® a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®, han causado cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase farmacológica a la fecha producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

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. Se han reportado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con REXULTI® [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Evalúe la glucemia en ayunas antes o poco después del inicio del medicamento antipsicótico y monitorear periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) y de limítrofes (≥100 y <126 mg/dL) a niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios de depresión abiertos a largo plazo, el 5% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio a niveles altos, mientras tomaban REXULTI® más el tratamiento antidepresivo (TAD); el 25% de los sujetos con glucosa en ayunas al límite experimentaron cambios a niveles altos. Combinados, el 9% de los sujetos con niveles normales o en límite de glucosa en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a

niveles altos (≥ 126 mg/dL) o de límitrofes (≥ 100 y < 126 mg/dL) hacia niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 8% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio de los niveles normales a altos mientras tomaban REXULTI®; el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas en el límite, experimentaron cambios desde niveles límitrofes hacia niveles altos. Combinados, el 10% de los sujetos con niveles normales o límitrofes de glucosa en ayunas experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas en el registro basal y vigilarlo periódicamente durante el tratamiento.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, 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 los que recibieron placebo. La Tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 4: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM

Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
De normal hacia alto				
	6%	5%	13%	9%
(<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	(15/257)*	(7/145)*	(15/115)*	(13/150)*
De normal/en límite hacia muy alto				
	0%	0%	0.7%	0%
(<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	(0/309)*	(0/177)*	(1/143)*	(0/179)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal a alto fueron reportados en el 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y se reportaron cambios desde el registro basal de normal hacia abajo en el 14% (Colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 17% experimentaron cambios hacia niveles altos y el 0.2% experimentaron cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o límitrofes de triglicéridos en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 5: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de esquizofrenia de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración

Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	4 mg/día
De normal hacia Alto				
	6%	10%	8%	10%
(<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	(15/253)*	(7/72)*	(19/232)*	(22/226)*
De normal/en límite hacia muy alto				
	0%	0%	0%	0.4%
(<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	(0/303)*	(0/94)*	(0/283)*	(1/283)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal hacia alto, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y se informaron cambios respecto al valor basal de normal hacia abajo en el 17% (colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 13% experimentó cambios en los triglicéridos hacia niveles altos y el 0.4% experimentó cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o en límite de triglicéridos en ayunas, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®. Registrar el peso corporal al iniciar el tratamiento y con frecuencia a partir de entonces.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La Tabla 6 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en la visita final, en los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con TDM.

Tabla 6: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en TDM

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
Proporción de pacientes con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	2%	5%	5%	2%
	(8/407)*	(11/225)*	(9/187)*	(5/228)*

* N= el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 4% de los pacientes interrumpieron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio desde el valor basal en el peso corporal de 2.9 kg en la Semana 26 y 3.1 kg en la Semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 30% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal, y el 4% demostró una disminución de $\geq 7\%$ en el peso corporal.

Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en visita final de los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 7: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en esquizofrenia

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	3 mg/día n=362
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
Proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 0.6% de los pacientes descontinuaron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con el cambio medio desde el valor basal en el peso corporal, de 1.3 kg a la Semana 26 y 2.0 kg a la Semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 20% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal, y 10% tuvo una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal.

5.7 Ludopatía y otros comportamientos compulsivos

Los informes de casos posteriores a la comercialización sugieren que los pacientes pueden experimentar impulsos intensos, particularmente para apostar y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman REXULTI®. Otros impulsos compulsivos, reportados con menor frecuencia, consisten en: deseos sexuales, hacer compras, comilonas o atracones, así como otras conductas impulsivas o compulsivas. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de impulsos de juego, deseos sexuales compulsivos, compras compulsivas, atracones o comidas compulsivas u otros impulsos mientras están siendo tratados con REXULTI®. En algunos casos, aunque no en todos, se reportó que los impulsos se detuvieron cuando la dosis se redujo o se suspendió el medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce. Considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos.

5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales) con otros agentes de esta clase farmacológica.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (leucocitos) preexistente o un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con una cuenta de leucocitos o CAN bajos preexistentes o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realizar una biometría hemática completa (BHC) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento. En tales pacientes considerar la interrupción de REXULTI® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar con prontitud si aparecen tales síntomas o signos. Interrumpir REXULTI® en pacientes con

recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y hacer seguimiento de su cuenta de leucocitos hasta la recuperación.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante la escalación gradual e inicial de la dosis y al aumentar la dosis.

En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo de REXULTI® + TAD en pacientes con TDM, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con pacientes tratados con placebo + TAD incluyó: mareos (2% versus 2%) e hipotensión ortostática (0.1% versus 0%). En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo, de REXULTI® en pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con pacientes que recibieron placebo, fue: mareos (2% versus 2%), hipotensión ortostática (0.4% versus 0.2%) y síncope (0.1% versus 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser controlados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción) y pacientes con enfermedad vascular cerebral. REXULTI® no ha sido evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización.

5.10 Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI®, pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En los pacientes que presentan enfermedades, afecciones o que reciben medicamentos que podrían agravar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

5.11 Convulsiones

Al igual que otros medicamentos antipsicóticos, REXULTI® puede causar convulsiones. El riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de mayor edad.

5.12 Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central el ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos; usar REXULTI® con precaución en pacientes que pueden experimentar estas condiciones.

5.13 Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los medicamentos antipsicóticos, incluido REXULTI®, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

5.14 Potencial de deterioro cognitivo y motor

REXULTI®, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En los estudios clínicos controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, la somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) se reportó en el 4% de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios clínicos controlados con placebo 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, se informó somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) en el 5% de los pacientes tratados con REXULTI®, en comparación con el 3% de los pacientes tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no les afecta negativamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en las secciones de la información para prescribir:

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) [véase Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Discinesia tardía [véase Advertencias y Precauciones (5.5)]
- Cambios metabólicos [véase Advertencias y Precauciones (5.6)]
- Ludopatía y otras conductas compulsivas [véase Advertencias y Precauciones (5.7)]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [véase Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Hipotensión ortostática y síncope [véase Advertencias y Precauciones (5.9)]
- Caídas [véase Advertencias y Precauciones (5.10)]
- Convulsiones [véase Advertencias y Precauciones (5.11)]
- Desregulación de la temperatura corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.12)]
- Disfagia [véase Advertencias y Precauciones (5.13)]
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [véase Advertencias y Precauciones (5.14)]

6.1 Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento, no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 1054 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de TDM que participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en los que REXULTI® se administró en dosis de 1 mg a 3 mg al día como tratamiento complementario a la terapia antidepresiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron recibiendo la terapia antidepresiva [véase los Estudios Clínicos (14.1)].

Reacciones adversas reportadas como motivos para la interrupción del tratamiento

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

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® adyuvante con una incidencia mayor al placebo adyuvante) que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con TDM).

Tabla 8: Concentración de reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en TDM (Estudios 1 y 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=226)	2 mg/día (N=188)	3 mg/día (N=229)	Todos REXULTI® (N = 643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1%	3%	2%	1%	2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	2%	3%	2%	5%	3%
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2%	7%	1%	3%	4%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	7%	8%	6%	7%
Disminución del cortisol sanguíneo	1%	4%	0%	3%	2%
Metabolismo y nutrición					
Aumento del apetito	2%	3%	3%	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	2%	4%	7%	14%	9%
Cefalea	6%	9%	4%	6%	7%
Somnolencia	0.5%	4%	4%	6%	5%
Temblor	2%	4%	2%	5%	4%
Mareo	1%	1%	5%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1%	2%	4%	4%	3%
Inquietud	0%	2%	3%	4%	3%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios de TDM

En los Estudios 1 y 2, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥2% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD, la incidencia de acatisia e inquietud aumentó con el aumento de la dosis.

Esquizofrenia

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 852 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de esquizofrenia, quienes participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en los que se administró REXULTI® en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg [véase Estudios Clínicos (14.2)].

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas asociadas con REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® con incidencia mayor que el placebo) durante los estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 9: Concentración de reacciones adversas en estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia (Estudios 3 y 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=120)	2 mg/día (N=368)	4 mg/día (N=364)	TODOS REXULTI® (N = 852)
Trastornos gastrointestinales					
Dispepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	3%	4%	4%	4%
Aumento de creatinina fosfocinasa en sangre	1%	4%	2%	2%	2%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	5%	4%	5%	7%	6%
Temblor	1%	2%	2%	3%	3%
Sedación	1%	2%	2%	3%	2%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo

Síntomas extrapiramidales

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales (SEP), excluyendo la acatisia, fue del 6% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus 3% en los pacientes tratados con placebo + TAD. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD fue del 9% versus 2% en los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson-Angus (SAS) para SEP, la Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus los pacientes tratados con placebo + TAD en las escalas BARS (4% versus 0.6%) y SAS (4% versus 3%).

Esquizofrenia

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP informadas, excluyendo la acatisia, fue del 5% en los pacientes tratados con REXULTI® versus 4% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI®, fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en esquizofrenia, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson-Angus (SAS) para SEP, la Escala de Evaluación de la Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los

pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® versus placebo en las escalas BARS (2% versus 1%) y SAS (7% versus 5%).

Distonia

Los síntomas de distonia pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonia incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que en ocasiones evolucionan hacia una opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. No obstante que estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con el uso de medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Un elevado riesgo de distonia aguda se observa en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación Previa a la Comercialización de REXULTI®

A continuación se muestran otras reacciones adversas (con una frecuencia ≥1% y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y esquizofrenia. La siguiente lista no incluye reacciones adversas: 1) ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en la información para prescribir, 2) para las que una causa del medicamento era remota, 3) que fueron tan generales como para ser poco informativas, 4) que se consideró que no tuvieron implicaciones clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia igual o menor que el placebo.

- Trastornos oculares:* Visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales:* Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
- Infecciones e infestaciones:* Infección de vías urinarias
- Pruebas complementarias:* Aumento de prolactina en sangre
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Mialgia
- Trastornos psiquiátricos:* Sueños anormales, insomnio
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:* Hiperhidrosis

6.2 Experiencia en la post comercialización

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso del REXULTI® después de su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome Neuroléptico Maligno

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI®

Inhibidores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un potente inhibidor del CYP3A4, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	itraconazol, claritromicina, ketoconazol
Inhibidores potentes del CYP2D6*	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].

<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inhibidor potente del CYP2D6, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	paroxetina, fluoxetina, quinidina
Tanto inhibidores del CYP3A4 e inhibidores del CYP2D6	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, disminuir la dosificación de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	1) itraconazol + quinidina 2) fluconazol + paroxetina 3) itraconazol + duloxetina 4) fluconazol + duloxetina
Inductores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4 disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4, aumentar la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	Rifampicina, hierba de San Juan

* En los estudios clínicos que examinaron la administración adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, no se ajustó la dosis en los pacientes que recibieron inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, las consideraciones del CYP ya se tienen en cuenta en las recomendaciones generales de dosificación, y REXULTI® puede administrarse sin ajustar de dosis en pacientes con TDM.

7.2 Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

De acuerdo con los estudios de farmacocinética, no se requiere ajustar la dosis de REXULTI® cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP2B6 (p. ej., ticlopidina) o modificadores del pH gástrico (p. ej., omeprazol). Adicionalmente, no se requiere ajustar la dosis para sustratos del CYP2D6 (por ej., dextrometorfano), CYP3A4 (p. ej., lovastatina), CYP2B6 (p. ej., bupropión), BCRP (p. ej., rosuvastatina) o P-gp (p. ej., fexofenadina) cuando se administren concomitantemente con REXULTI®.

8 ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a REXULTI® durante la preñez. Para obtener más información, visite:

<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con REXULTI® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al REG_00098411 v. 6.0

medicamento. Sin embargo, los recién nacidos cuyas madres están expuestas a medicamentos antipsicóticos, como REXULTI®, durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia. En estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta de 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día en mg/m². Sin embargo, cuando a las ratas preñadas se les administró brexpiprazol en el período de organogénesis durante la lactancia, el número de muertes perinatales de cachorros aumentó a 73 veces la DMRH [véase *Datos*]. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la(s) población(es) indicada(s). En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Se han notificado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que incluyen agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación, en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en severidad. Algunos neonatos se recuperaron en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar los síntomas de manera apropiada.

Datos

Datos en animales

Ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10, y 30 mg/kg/día (7.3, 24, y 73 veces la DMRH en base a mg/m²) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis hasta 73 veces superiores a la DMRH.

Las conejas hembra preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la DMRH) de brexpiprazol, durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo, con dosis hasta 146 veces superiores a la DMRH. Los resultados de la disminución del peso corporal, la osificación retardada, y el aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas, se observaron en los fetos con dosis hasta 730 veces la DMRH, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la DMRH) a ratas preñadas durante el período de organogénesis y durante la lactancia, el número de crías vivas disminuyó y las muertes posnatales tempranas aumentaron con la dosis 73 veces mayor que la DMRH. La alteración de la lactancia en las madres y el bajo peso al nacer, así como la disminución del aumento de peso corporal en los cachorros, se observaron con dosis hasta 73 veces la DMRH, pero no con la dosis 24 veces mayor a la DMRH.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios sobre la lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche materna, los efectos del brexpiprazol en el lactante ni los efectos del brexpiprazol sobre la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de la rata. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud del amamantamiento deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de tomar REXULTI®, así como cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante alimentado con leche materna, por el uso de REXULTI® o por la condición materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos sobre la eficacia de REXULTI® no incluyeron a ningún paciente de 65 años o más edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la dosis para el paciente anciano debe seleccionarse con precaución, iniciando con la dosis más baja en el extremo inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otras terapias con medicamentos.

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

Los medicamentos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

8.6 Metabolizadores lentos del CYP2D6

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administren agentes metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos, debido a que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales del CYP2D6. Aproximadamente el 8% de los caucásicos y el 3-8% de los afroamericanos no pueden metabolizar los sustratos del CYP2D6 y están clasificados como metabolizadores lentos [véase Dosis y Administración (2.5), Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7). Generalmente los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.3)].

8.8 Insuficiencia renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o en etapa terminal (CLcr < 60 mL/minuto). Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr < 60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.4)].

8.9 Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de REXULTI® en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase Farmacología (12.3)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

REXULTI® no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

Los animales a los que se les dio acceso a REXULTI® no se auto-administraron el medicamento, lo que sugiere que REXULTI® no tiene propiedades gratificantes.

9.3 Dependencia

Los humanos y animales que recibieron la administración crónica de REXULTI®, no mostraron ningún signo de abstinencia al suspender el medicamento. Esto sugiere que REXULTI® no produce dependencia física.

10 SOBREDOSIS

Existe experiencia limitada en los estudios clínicos con respecto a la sobredosis de REXULTI® en humanos.

Consulte un Centro de Control de Envenenamiento para obtener orientación actualizada y consejos sobre una sobredosis de REXULTI®. El tratamiento de la sobredosis debe enfocarse 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.

Carbón

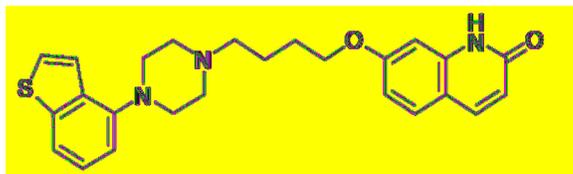
El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y el área bajo la curva (ABC) de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a 23% y un 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, no existe suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®.

Hemodiálisis

No existe información del efecto de la hemodiálisis sobre el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®; es poco probable que la hemodiálisis sea útil debido a que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

11 DESCRIPCIÓN

Brepiprazol, un antipsicótico atípico, está disponible como REXULTI® (brexpiprazol) en la forma de comprimidos recubiertos. Brepiprazol es el 7-[4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazina-1-il] butiloxi]quinolin-2(1H)-ona. La fórmula empírica es C₂₅H₂₇N₃O₂S y su peso molecular es 433.57. La estructura química es:



REXULTI® comprimidos recubiertos son para administración oral y están disponibles en concentraciones de 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg. Los ingredientes inactivos son la lactosa monohidratada, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa y talco. Los colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro y óxido ferroso férrico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción del brexpiprazol en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) o la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol puede estar mediada por una combinación de la actividad agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₂, y la actividad antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A}.

12.2 Farmacodinámica

Brepiprazol tiene afinidad (expresada como K_i) por múltiples receptores monoaminérgicos que incluyen serotonina 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM) dopamina D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM) y receptores noradrenérgicos α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM) y α_{2C} (0.59 nM). Brepiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, D₂, y D₃ y como un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , y α_{2C} . Brepiprazol también muestra afinidad por el receptor de la histamina H₁ (19 nM) y por el receptor muscarínico M₁ (67% de inhibición a 10 μ M).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) en el tratamiento de la esquizofrenia y 4 veces mayor que la DMRH para el terapia adyuvante de los antidepresivos en el tratamiento del TDM, REXULTI® no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis única de REXULTI® comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol ocurrieron dentro de las 4 horas posteriores a la administración, asimismo la biodisponibilidad oral absoluta fue del 95%. Las concentraciones de brexpiprazol en el estado de equilibrio se alcanzaron a los 10 a 12 días posteriores a la administración.

REXULTI® puede ser administrado con o sin alimentos. La administración de un comprimido recubierto de 4 mg de REXULTI® con una comida estándar rica en grasas, no afectó significativamente la C_{max} o el ABC 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 sea un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1.56±0.42 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 ácida α1 y su unión a proteínas 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 o digitoxina.

Eliminación

Metabolismo

Basado en estudios de metabolismo de brexpiprazol *in vitro* utilizando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se mostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por las CYP3A4 y CYP2D6.

Brepiprazol se metaboliza *in vivo* principalmente mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y su principal metabolito, el DM-3411, fueron las moléculas farmacológicas predominantes en la circulación sistémica. En el estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23% al 48% de la exposición a brexpiprazol (ABC) en el plasma. Por lo tanto, se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

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

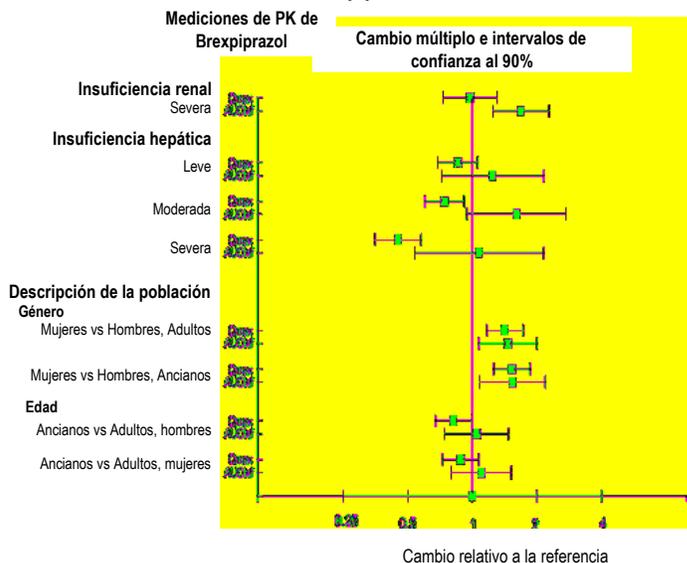
Excreción

Después de la administración de una dosis oral única de brexpiprazol marcado con [14C], aproximadamente el 25% y el 46% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol inalterado fue excretado en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente de un comprimido recubierto de brexpiprazol por vía oral después de la administración una vez al día, es de 19.8 (±11.4) mL/h/kg. Después de la administración múltiple una vez al día de REXULTI®, las vidas medias de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito DM-3411, fueron de 91 horas y 86 horas, respectivamente.

Estudios en Poblaciones Específicas

Las exposiciones a brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis de farmacocinética de la población (PK) indicó que la exposición a brexpiprazol en pacientes con insuficiencia renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

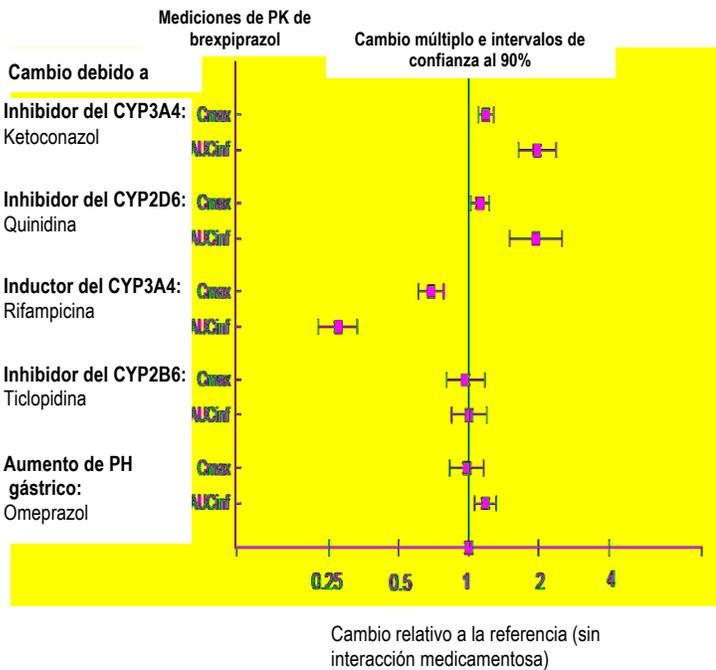
Figura 1: Efectos de los Factores Intrínsecos en la Farmacocinética de Brexpiprazol



Estudios de interacciones medicamentosas

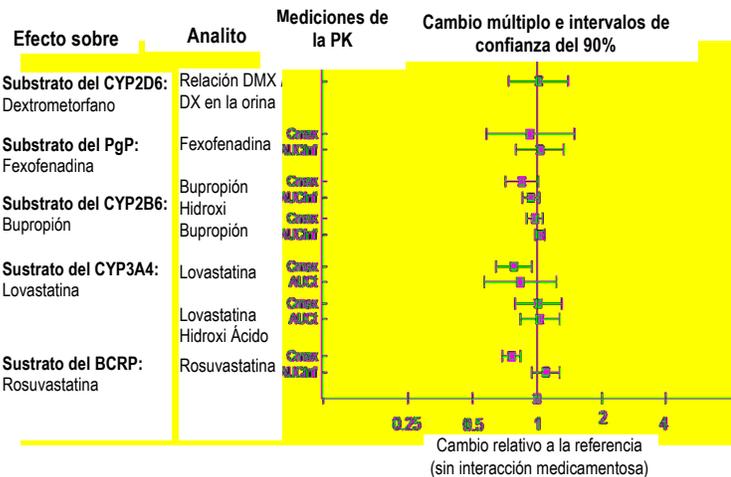
En la Figura 2 se resumen los efectos de otros medicamentos sobre la exposición a brexpiprazol. Con base en la simulación, se espera un aumento de 5.1 veces en los valores del ABC en el estado de equilibrio cuando se administran metabolizadores rápidos del CYP2D6 con inhibidores potentes del CYP2D6 y CYP3A4. Se espera un aumento de 4.8 veces en los valores medios de ABC en el estado de equilibrio en metabolizadores lentos del CYP2D6 administrados con inhibidores potentes del CYP3A4 [véase *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

Figura 2: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de brexpiprazol



En la Figura 3 se resumen los efectos de REXULTI® sobre las exposiciones de otros medicamentos.

Figura 3: Efectos de REXULTI® en la farmacocinética de otros medicamentos



13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones ICR y ratas Sprague Dawley. Brexpiprazol fue administrado por vía oral durante dos años a ratones machos y hembras en dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis máxima oral recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día, basada en mg/m² de área de superficie corporal) y a ratas machos y hembras en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, y de 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la DMRH por vía oral en machos y hembras, respectivamente). En ratones hembras, la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria aumentó con todas las dosis y la incidencia de carcinoma adenoescamoso aumentó a 2.4 y 6.1 veces la

DMRH. No se observó aumento en la incidencia de tumores en los ratones machos. En el estudio en ratas, brexpiprazol no fue carcinogénico para ninguno de los sexos en dosis de hasta 73 veces la DMRH.

Con la administración crónica de fármacos antipsicóticos se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamaria e hipófisis de roedores y se considera que están mediados por la prolactina. El potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel sérico de prolactina ha sido demostrado tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores, sobre el riesgo para los humanos.

Mutagénesis

Brepiprazol no fue mutagénico cuando se probó en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol resultó negativo en la prueba de actividad clastogénica del ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas; de la misma manera, no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vivo* en células de mamíferos, pero solo en dosis que indujeron citotoxicidad. Ponderando la evidencia, no se considera que brexpiprazol represente un riesgo genotóxico para los humanos.

Alteración de la fertilidad

Las ratas hembras fueron tratadas con dosis orales de 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la DMRH por vía oral basada en mg/m²) antes del apareamiento con machos no tratados y continuó así hasta la concepción e implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad con las dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumento de pérdidas pre-implantación con la dosis de 30 mg/kg/día.

Las ratas machos fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la DMRH por vía oral, basada en mg/m²) durante 63 días antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se observaron diferencias en la duración del apareamiento ni en los índices de fertilidad en los machos, con ninguna de las dosis de brexpiprazol.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la eficacia de REXULTI® en el tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en dos estudios controlados con placebo, doble ciego, de dosis fijas, de 6 semanas de duración en pacientes adultos que reunieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieran una respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva previa (1 a 3 esquemas) en el episodio actual y que también hubieran demostrado una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada del tratamiento antidepresivo prospectivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejoría importante durante todo el curso del tratamiento.

Los pacientes en el Estudio 228 (de aquí en adelante denominado "Estudio 1") fueron aleatorizados para recibir REXULTI® 2 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en el Estudio 227 (de aquí en adelante denominado "Estudio 2") fueron asignados aleatoriamente a REXULTI® 1 o 3 mg una vez al día o placebo. Para los pacientes asignados a REXULTI®, todos iniciaron el tratamiento con 0.5 mg una vez al día durante la Semana 1. En la Semana 2, la dosis de REXULTI® se aumentó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y de la Semana 3 en adelante se mantuvo la dosis de 1 mg o se aumentó a 2 mg o 3 mg una vez al día, de acuerdo a la asignación del tratamiento. Posteriormente, se mantuvo la dosis durante las 4 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en la escala para la evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala clínica de 10 ítems para evaluar el grado de síntomas depresivos, en el que el 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la aleatorización, el puntaje medio total en la escala MADRS fue de 27. En los Estudios 1 y 2, REXULTI® (+ el tratamiento antidepresivo [TAD]) en dosis de 2 mg/día y 3 mg/día, fue superior al placebo + TAD para reducir los puntajes medio totales en la escala MADRS. Los resultados de los parámetros primarios de eficacia en ambos estudios de dosis fijas, se muestran en la Tabla 11 a continuación. La Figura 4 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición de eficacia primaria (MADRS) en el Estudio 1.

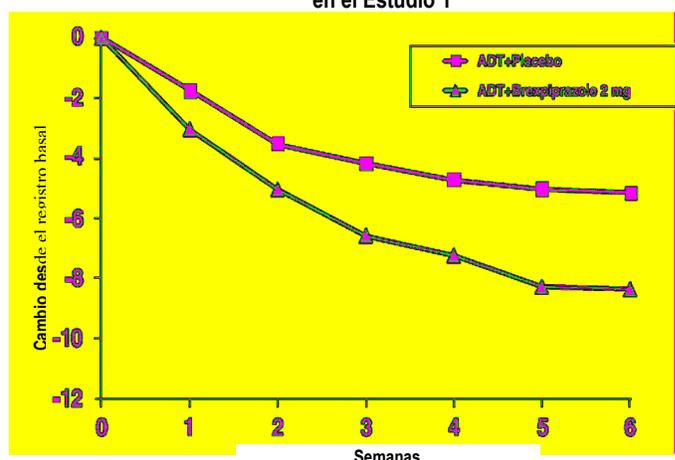
Tabla 11: Resumen de los resultados de eficacia de los Estudios 1 y 2 en el tratamiento adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición de eficacia primaria: MADRS		
			Puntaje medio Basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
1	REXULTI® (2 mg/día) + TAD*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo + TAD	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI® (1 mg/día + TAD)	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)
	REXULTI® (3 mg/día) + TAD	213	26.5 (5.6)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
	Placebo + TAD	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de cuadrados mínimos; IC: intervalo de confianza no ajustado. TAD: tratamiento antidepresivo
 * Dosis superiores en forma estadísticamente significativa al placebo
^a Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos del basal

Al examinar subgrupos de la población, no hubo indicios de una respuesta diferencial basada en edad, sexo, raza o el antidepresivo prospectivo elegido.

Figura 4: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala MADRS por Visita de Estudio (semana), en Pacientes con TDM en el Estudio 1



14.2 Esquizofrenia

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento de adultos con esquizofrenia fue demostrada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia.

En ambos estudios, el Estudio 231 (de aquí en adelante denominado "Estudio 3") y el Estudio 230 (de aquí en adelante denominado "Estudio 4"), los pacientes fueron aleatorizados para recibir REXULTI® en dosis de 2 o 4 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en los grupos de REXULTI® iniciaron el tratamiento con la dosis de 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4. La dosis de REXULTI® fue aumentada a 2 mg en los Días 5 a 7. La dosis fue mantenida en 2 mg una vez al día o incrementada a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación de tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario de eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en el puntaje total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología en general (16 ítems); cada uno categorizado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). Los puntajes totales de la PANSS tienen un rango desde 30 (mejor) hasta 210 (peor).

En el Estudio 3, REXULTI® tanto en dosis de 2 mg/día como de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS. En el Estudio 4, REXULTI® en dosis de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS (Tabla 12). La Figura 5 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición primaria de eficacia (cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS) en el Estudio 3.

El análisis de subgrupos de la población en base a la edad, sexo y raza, no sugirió respuestas diferenciales.

Tabla 12: Resumen de los resultados de eficacia de los estudios en esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición primaria de eficacia: PANSS		
			Puntaje medio basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
3	REXULTI® (2 mg/día)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI® (4 mg/día)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)

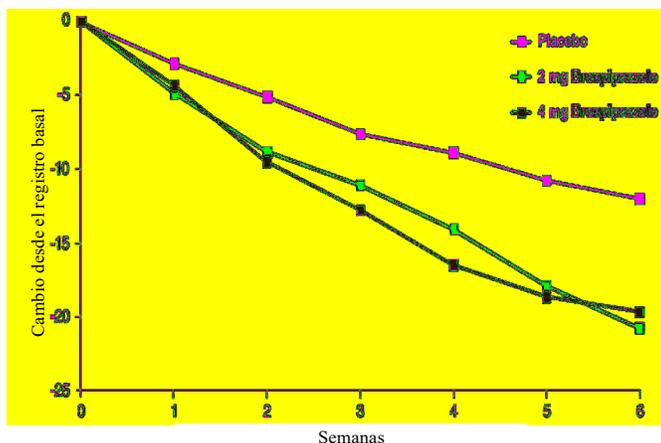
REXULTI® (brexpiprazol)

REXULTI® (brexpiprazol)

	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI® (2 mg/día)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI® (4 mg/día)	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

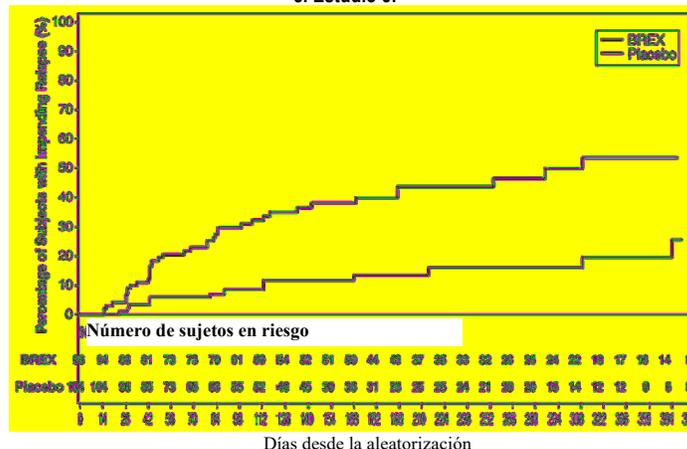
SE: desviación estándar; SE: error estándar; LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado
 P < 0.05: P < 0.05 superior en forma estadísticamente significativa al placebo
 P < 0.05: diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos desde la basal

Figura 5: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS por Visita del Estudio (semana), en pacientes con esquizofrenia en el Estudio 3



proporción de sujetos que cumplieron el criterio de recaída inminente, fue menor en forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con el grupo placebo.

Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el Estudio 5.



Nota: Un total de 202 sujetos fueron aleatorizados. De ellos, un sujeto con placebo no tomó el producto medicinal en investigación y un sujeto con brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la aleatorización. Estos dos sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia.

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación comercial

Los comprimidos recubiertos de REXULTI® (brexpiprazol) tienen marcas en un lado y están disponibles en las siguientes concentraciones y configuraciones de empaque (véase Tabla 13):

Tabla 13: Configuración de empaquetado de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del Comprimido Recubierto	Color/Forma del Comprimido Recubierto	Marcas en el Comprimido Recubierto	Tamaño del Empaque	Código NDC
0.25 mg	café claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"	Caja con 7	59148-035-13
0.5 mg	naranja claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"	Caja con 7	59148-036-13
1 mg	amarillo claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"	Caja con 7, 10, 14 y 28	59148-037-13
2 mg	verde claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"	Caja con 14 y 28	59148-038-13
3 mg	púrpura claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"	Caja con 14 y 28	59148-039-13
4 mg	Blanco redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"	Caja con 14 y 28	59148-040-13

Se demostró la seguridad y eficacia de REXULTI® como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia de 18 a 65 años de edad, en la fase de mantenimiento de un ensayo de retiro aleatorizado (Estudio 331-10-232, de aquí en adelante denominado "Estudio 5"). Los pacientes fueron estabilizados durante por lo menos 12 semanas con 1 a 4 mg/día de REXULTI® (N=202). Después, en la fase de tratamiento doble ciego, fueron asignados aleatoriamente ya sea para continuar con REXULTI® en su dosis estable alcanzada (N=97) o para cambiar a placebo (N=105).

El parámetro primario de evaluación del Estudio 5 fue el tiempo desde la aleatorización hasta una recaída inminente durante la fase doble ciego, definida como: 1) calificación en el puntaje de la escala Clínica Global de mejoría ≥ 5 (mínimamente peor) y un aumento a un puntaje > 4 en los ítems de desorganización conceptual, conducta alucinatoria, suspicacia, o contenido inusual del pensamiento en la escala PANSS, ya fuese con un aumento de ≥ 2 puntos en un ítem específico o un aumento de ≥ 4 puntos en los cuatro ítems combinados de la escala PANSS; 2) hospitalización debida a empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) conducta suicida actual, o 4) comportamiento violento o agresivo.

Un análisis preliminar pre-especificado demostró un tiempo mayor estadísticamente significativo hacia la recaída en pacientes asignados aleatoriamente al grupo de REXULTI®, en comparación a los pacientes tratados con placebo. El estudio fue terminado subsecuentemente de manera prematura debido a que se demostró una eficacia sostenida. La Figura 6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego, en los grupos de REXULTI® y de placebo. El parámetro secundario clave de evaluación, la

16.2 Almacenamiento

Almacenar los comprimidos recubiertos de REXULTI® en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente o al cuidador que lea la descripción para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Pensamientos y conductas suicidas

Recomendar a los pacientes y cuidadores que estén pendientes de la aparición de tendencias suicidas, especialmente recién iniciado el tratamiento y cuando se aumente o disminuya la dosis e indicarles que reporten dichos síntomas a su profesional de la salud [véase el Recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

Dosis y administración

Informar a los pacientes que se puede tomar REXULTI® con o sin alimentos. Informar a los pacientes respecto a la importancia de seguir las instrucciones de escalación de la dosis [véase Dosis y Administración (2.1), (2.2)].

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el cual se ha reportado como asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos. Recomendar a los pacientes a que contacten a su profesional de la salud o a que acudan al servicio de urgencias si presentan signos o síntomas del SNM [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].

Discinesia tardía

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y recomendarles a que contacten a su profesional de la salud si ocurren estos movimientos anormales [véase Advertencias y Precauciones (5.5)].

Cambios metabólicos

Instruir a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hipoglucemia y diabetes mellitus, así como la necesidad de vigilancia específica de los niveles de glucosa y lípidos en sangre y el peso corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.6)].

Ludopatía y otras conductas compulsivas

Informar a los pacientes y a sus cuidadores de la posibilidad de que pueden experimentar impulsos compulsivos de comprar, deseos intensos de apostar, necesidades sexuales compulsivas, atracones y/u otros impulsos compulsivos así como la incapacidad de controlar dichos impulsos durante el tratamiento con REXULTI®. En algunos casos, mas no en todos, se ha reportado que estos impulsos desaparecen cuando se reduce o suspende la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.7)].

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Informar a los pacientes con una cuenta de leucocitos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducida por fármacos, que deben monitorear la biometría hemática completa durante el tratamiento con REXULTI® [véase Advertencias y Precauciones (5.8)].

Hipotensión ortostática y síncope

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, especialmente recién iniciado el tratamiento y a veces también al reiniciar el tratamiento o al aumentar la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.9)].

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes en relación al cuidado apropiado para evitar el calor excesivo y la deshidratación [véase Advertencias y Precauciones (5.12)].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motriz

Advertir a los pacientes sobre realizar actividades que requieran estar alertas mentalmente, tales como operar maquinaria peligrosa o manejar vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con

REXULTI® no afecta negativamente su capacidad para realizar dichas actividades [véase Advertencias y Precauciones (5.14)].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a su profesional de la salud sobre cualquier cambio en su prescripción actual o la ingesta de medicamentos de venta libre, debido a que existe potencial de interacciones clínicamente significativas [véase Interacciones Medicamentosas (7.1)].

Embarazo

Informar a las pacientes que el uso de REXULTI® durante el tercer trimestre del embarazo puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el recién nacido, y que deben notificar a su profesional de la salud si existe la sospecha o confirmación de un embarazo. Informar a las pacientes que existe un registro de la exposición al medicamento durante el embarazo, que vigila la evolución de los embarazos de mujeres expuestas a REXULTI® durante el mismo [véase Poblaciones Específicas (8.1)].

Fabricado en Japón por:

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

Para:

Lundbeck América Central, S. A.
Punta Pacífica – Torre de las Américas – Torre B Piso 6°
Ciudad de Panamá, República de Panamá

Empacado en Francia por:

Elaiapharm - Valbonne, 2881 route des Crêtes, ZI Les Bouillides Sophia
Antipolis, Valbonne, 06560 Francia

Aprobado en marzo del 2020.

Exclusivo Nicaragua: Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)

N05AX16

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Rexulti® Brexpiprazol Tableta



1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

REXULTI®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Brexpiprazol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

Brexpiprazol0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg
Excipiente cbp..... 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

REXULTI® está indicado para:

- Tratamiento de la esquizofrenia **en adultos y pacientes pediátricos de 13 años en adelante.**
- Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de brexpiprazol en el tratamiento del trastorno depresivo mayor o de la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de la brexpiprazol puede ser mediada a través de una combinación de actividad agonista parcial en receptores de serotonina 5-HT_{1A} y de dopamina D₂ y actividad antagonista en receptores 5-HT_{2A} de serotonina.

Farmacodinamia

Brexpiprazol tiene afinidad (expresada como Ki) para múltiples receptores monoaminérgicos incluyendo receptores de serotonina 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM), dopamina D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM) y noradrenérgicas α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17

nM), α_{1D} (2.6 nM) y α_{2C} (0.59 nM). Brexpiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A}, D₂ y D₃ y como antagonista en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} y α_{2C} . Brexpiprazol también muestra afinidad por el receptor de histamina H1 (19 nM) y por el receptor muscarínico M1 (67% de inhibición a 10 μ M).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis de 3 veces la dosis humana máxima recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia y de 4 veces la dosis humana máxima recomendada para el tratamiento adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, REXULTI no prolonga el intervalo QTc a ningún grado clínicamente relevante.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis única de REXULTI® tabletas, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol se presentaron a las 4 horas después de la administración; y la biodisponibilidad oral absoluta fue de 95%. Las concentraciones en estado estable de Brexpiprazol se alcanzaron de los 10 a 12 días de dosificación.

REXULTI® se puede administrar con o sin alimentos. La administración de una tableta de REXULTI® de 4 mg con una comida alta en grasa estándar no afectó significativamente la C_{máx} o el área bajo la curva de brexpiprazol. Después de la administración de una sola dosis y de dosis múltiples, una vez al día, la exposición de brexpiprazol (C_{máx} y área bajo la curva) aumentó proporcionalmente a la dosis administrada. Los estudios *in vitro* de brexpiprazol no indicaron que brexpiprazol sea un sustrato de los transportadores de flujo tales MDRI (P-gp) y BCRP.

Distribución

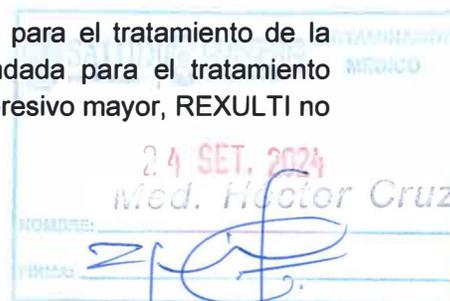
El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1.56 \pm 0.42 L/kg), lo que indica distribución extravascular. Brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (más del 99%) a la albúmina sérica y a α -1-glicoproteína ácida y su unión a proteínas no se ve afectado por enfermedad renal o hepática. Con base en los resultados de los estudios *in vitro*, la unión de brexpiprazol a proteínas no se ve afectada por la warfarina, diazepam o digitoxina.

Eliminación

Metabolismo

Con base en los estudios de metabolismo *in vitro* de brexpiprazol usando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado, principalmente, por CYP3A4 y CYP2D6.

Brexpiprazol *in vivo* es metabolizado principalmente por enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de la administración de una dosis única y de dosis múltiples, brexpiprazol y su principal



metabolito, DM-3411, fueron las moléculas de fármaco predominantes en la circulación sistémica. En estado estable, DM-3411 representó del 23% al 48% de la exposición de brexpiprazol (área bajo la curva) en plasma. Se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

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

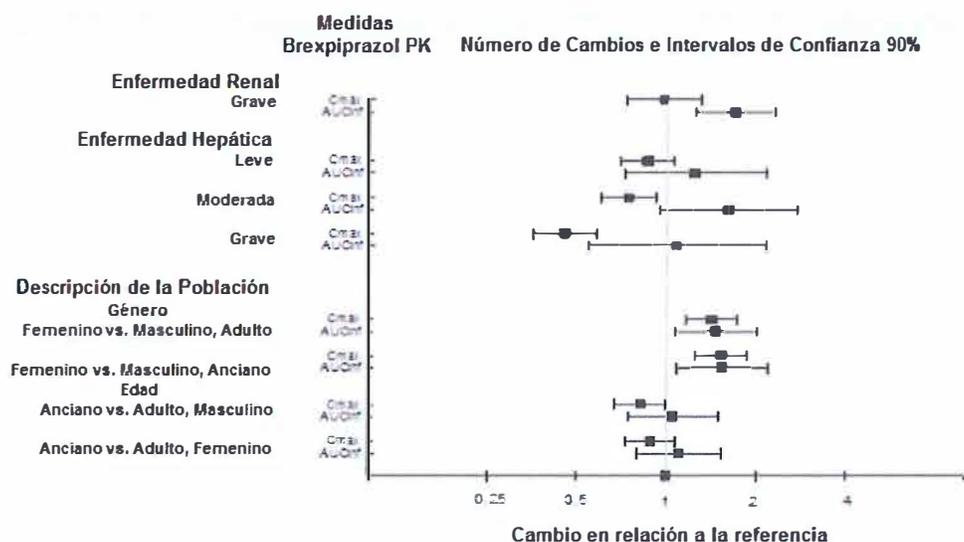
Excreción

Después de una dosis oral única de brexpiprazol marcado en [¹⁴C], aproximadamente el 25% y el 46% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de brexpiprazol, sin cambios, fue excretado en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó sin cambios en las heces. La depuración oral aparente de una tableta oral de brexpiprazol después de la administración una vez al día es 19.8 (±11.4) mL/h/kg. Después de la administración de dosis múltiples, una vez al día, de REXULTI®, las vidas medias de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, fueron de 91 y 86 horas, respectivamente.

Estudios en poblaciones específicas

Las exposiciones de brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis farmacocinético de población indicó la exposición de brexpiprazol, en pacientes con enfermedad renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

Figura 1: Efecto de los factores intrínsecos en la farmacocinética de Brexpiprazol



INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Pacientes pediátricos

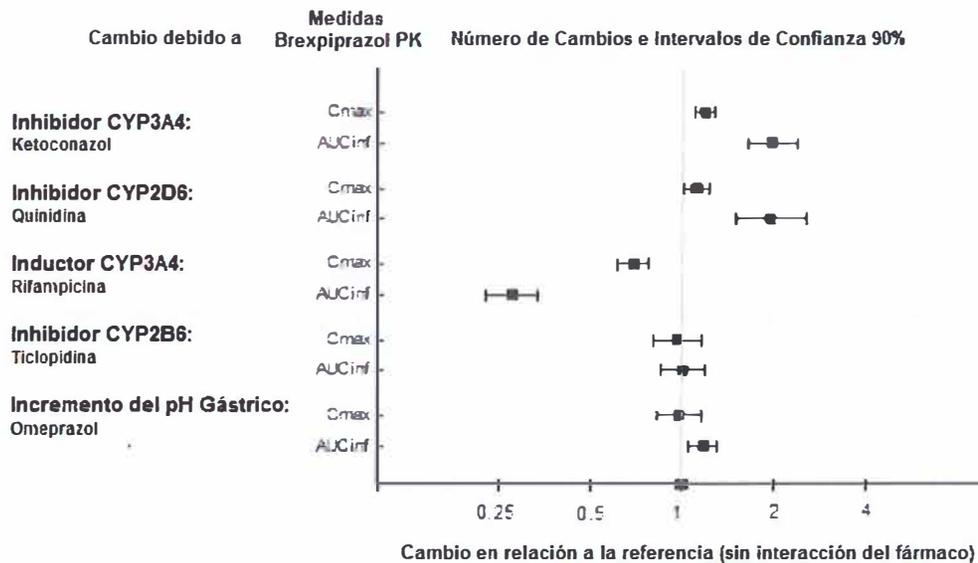
Se realizó un estudio farmacocinético, de dosis múltiples (0.5, 1, 2, 3 o 4 mg/día) en 43 pacientes pediátricos, de 13 a 17 años de edad. El análisis farmacocinético poblacional indicó que la exposición sistémica (C_{max} y AUC) de brexpiprazol en pacientes pediátricos (de 13 a 17 años de edad) fue comparable con la de pacientes adultos en el intervalo de dosis de 0.5 a 4 mg.

Estudios de interacciones medicamentosas

El efecto de otros medicamentos sobre las exposiciones de brexpiprazol se resumen en la Figura 2. Con base en la simulación, se espera un incremento de 5.1 veces en los valores del área bajo la curva en estado estable, cuando se administran metabolizadores extensivos de CYP2D6 con inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 fuertes. Se espera un incremento de 4.8 veces en los valores medios de área bajo la curva en estado estable en metabolizadores pobres de CYP2D6 administrados con inhibidores fuertes de CYP3A4 [consultar 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO].

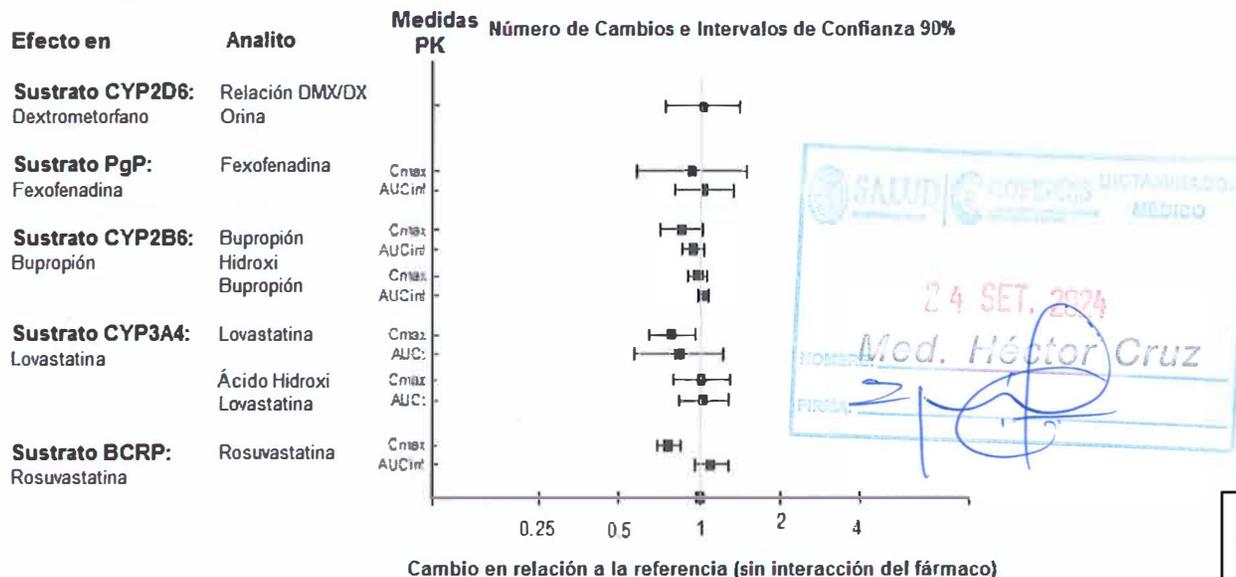
RECIBIDO
24 SET. 2024
Med. Héctor Cruz

Figura 2: El efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Brexpiprazol



INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Figura 3: El efecto de REXULTI® sobre la farmacocinética de otros fármacos



ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor se evaluó en dos estudios clínicos de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo, a dosis fijas de pacientes adultos que cumplían los criterios DSM-IV-TR para trastorno depresivo mayor, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia del antidepresivo previo (1 a 3 cursos) en el episodio actual y que también mostraron una respuesta inadecuada a lo largo de las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada durante la fase de tratamiento antidepresivo prospectivo se definió por tener síntomas persistentes sin una mejora sustancial en el transcurso del tratamiento.

Los pacientes en el estudio 228 (en adelante "estudio 1") fueron asignados, de manera aleatoria, a REXULTI® 2 mg una vez al día o al placebo. Los pacientes en el estudio 227 (en adelante "estudio 2") fueron asignados, de manera aleatoria, a REXULTI® 1 o 3 mg una vez al día o al placebo. Para los pacientes asignados de manera aleatoria a REXULTI®, todos los pacientes iniciaron el tratamiento a una dosis de 0.5 mg, una vez al día, durante 1 semana. En la semana 2, la dosis de REXULTI® se incrementó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y se mantuvo a 1 mg o se incrementó a 2 mg o 3 mg una vez al día, con base en la asignación de tratamiento, de la semana 3 en adelante. Las dosis se mantuvieron durante las 4 semanas restantes.

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el estado basal hasta la Semana 6 en la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala relacionada con el médico, de 10-ítems, utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva, en donde 0 representa sin síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la asignación aleatoria, la puntuación total de MADRS media fue 27. En los estudios 1 y 2, REXULTI® [más antidepresivos (TAD)] 2 mg/día y 3 mg/día fue superior a placebo más TAD en la reducción de las medias de la puntuación total de MADRS. Los resultados de los parámetros de eficacia primaria para los estudios clínicos a dosis fijas se muestran en la Tabla 1. La Figura 4 a continuación muestra el curso del tiempo de respuesta con base en la medida de eficacia primaria (MADRS) en el Estudio 1.



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

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medida de eficacia primaria: MADRS		
			Puntuación basal media (SD)	Media de Mínimos Cuadrados desde el Estado Basal (SE)	Diferencia del placebo sustraído ^a (IC 95%)
1	REXULTI® (2 mg/día) + TAD *	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo + TAD	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI® (1 mg/día) + TAD	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)
	REXULTI® (3 mg/día) + TAD	213	26.5 (5.3)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
	Placebo + TAD	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; CI: intervalo de confianza sin ajustar

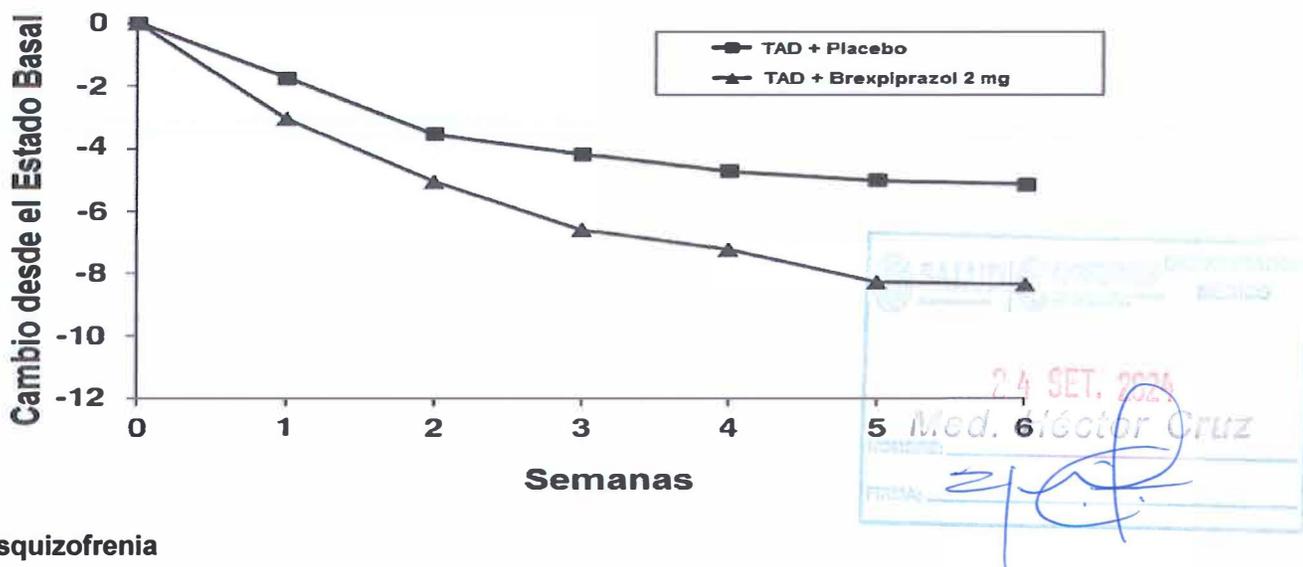
* Dosis estadísticamente significativas superiores al placebo.

^a diferencia (fármaco menos placebo) en cambio de la media de mínimos cuadrados desde el estado basal

Un análisis de los subgrupos de población no sugirió respuesta diferencial con base en edad, género, raza o elección de antidepresivo prospectivo.

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Figura 4: Cambio desde el estado basal en la puntuación total de MADRS por visita del estudio (semana) en los pacientes adultos con trastorno depresivo mayor en el estudio 1



Esquizofrenia

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento de adultos con esquizofrenia se demostró en dos ensayos clínicos de 6 semanas, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas en pacientes que cumplieron los criterios de DSM-IV-TR para esquizofrenia.

En ambos estudios, el estudio 231 (en adelante "estudio 3") y estudio 230 (en adelante "estudio 4"), los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a REXULTI® 2 o 4 mg una vez al día o al placebo. Los pacientes en los grupos de REXULTI® iniciaron tratamiento a una dosis de 1 mg una vez al día, los días 1 a 4. La dosis de REXULTI® se aumentó a 2 mg los días 5 a 7. La dosis se mantuvo a 2 mg una vez al día o se aumentó a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación del tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El criterio de valoración primario de eficacia de ambos estudios clínicos fue el cambio desde el estado basal hasta la Semana 6 en la puntuación total de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems), cada uno calificado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo); el intervalo de puntuaciones PANSS totales de 30 (mejor) a 210 (peor).

En el estudio 3, REXULTI® 2 mg/día y 4 mg/día fue superior al placebo en la puntuación total de PANSS. En el estudio 4, REXULTI® 4 mg/día fue superior al placebo en la puntuación total de PANSS (tabla 2). La figura 5 muestra el curso del tiempo de respuesta con base en la medida de eficacia primaria (cambio desde el estado basal en la puntuación total de PANSS) en el estudio 3.

El análisis de subgrupos de población basado en edad, género y raza no sugiere sensibilidad diferencial.

Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia para estudios en esquizofrenia en adultos (Estudios 3 y 4)

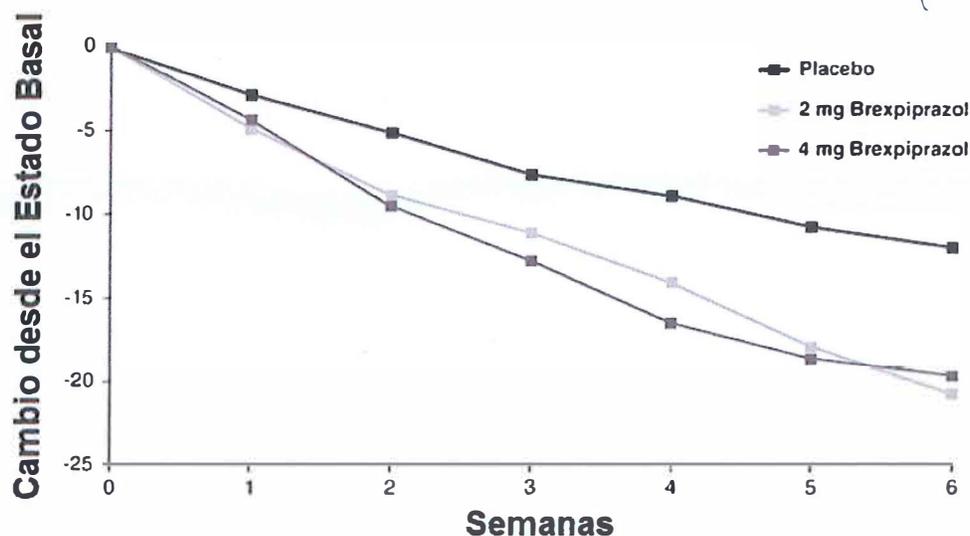
Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medida de eficacia primaria: PANSS		
			Puntuación basal media (SD)	Media de mínimos cuadrados desde el estado basal (SE)	Diferencia del placebo sustraído ^a (IC 95%)
3	REXULTI [®] (2 mg/día)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI [®] (4 mg/día)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	---
4	REXULTI [®] (2 mg/día)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI [®] (4 mg/día)*	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	---

SD: desviación estándar; SE: error estándar; CI: intervalo de confianza sin ajustar

* Dosis estadísticamente significativas superiores al placebo.

^a diferencia (fármaco menos placebo) en cambio de la media de mínimos cuadrados desde el estado basal

Figura 5: Cambio desde el estado basal en la puntuación total de PANSS por visita del estudio (semana) en pacientes adultos con esquizofrenia en estudio 3

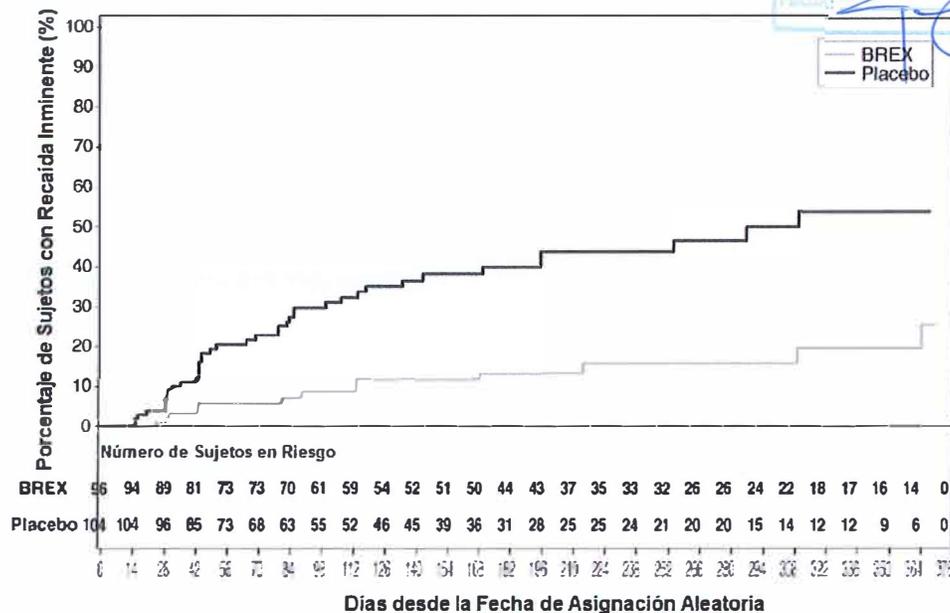


La seguridad y la eficacia de REXULTI[®] como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia, de 18 a 65 años de edad, se demostraron en la fase de mantenimiento del estudio de suspensión aleatorio (estudio 331-10-232, en adelante "estudio 5"). Pacientes fueron estabilizados, durante al menos 12 semanas, en 1 a 4 mg/día de REXULTI[®] (N = 202). Después se asignaron de manera aleatoria en la fase de tratamiento doble ciego a REXULTI[®] continuo en su dosis estable alcanzada (N = 97) o se cambiaron al placebo (N = 105).

El criterio de valoración primario en el estudio 5 fue el tiempo desde la asignación aleatoria a la inminente recaída durante la fase doble ciego, definido como: 1) puntuación de mejora CGI ≥ 5 (mínimamente peor) y un aumento a una puntuación > 4 en la desorganización conceptual de PANSS, conducta alucinatoria, desconfianza o ítems de contenido inusual del pensamiento, con un aumento ≥ 2 en un ítem en específico artículo o un incremento ≥ 4 puntos en los cuatro ítems de PANSS combinados, 2) hospitalización por empeoramiento de los síntomas psicóticos, 3) comportamiento suicida actual, o 4) comportamiento violento/agresivo.

Un análisis provisional previamente especificado demostró, de manera estadísticamente significativa, un mayor tiempo hasta la recaída en pacientes asignados al azar al grupo de REXULTI® en comparación con pacientes tratados con placebo. El estudio clínico terminó prematuramente debido a que el mantenimiento de la eficacia había sido demostrado. Las curvas de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego para los grupos de REXULTI® y de placebo se muestran en la Figura 6. El criterio de valoración secundario clave, la proporción de **pacientes** que cumplieron los criterios de recaída inminente fue menor, de manera estadísticamente significativa, en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con el grupo placebo.

Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el estudio 5



Nota: Un total de 202 **pacientes** fueron asignados de manera aleatoria. Entre ellos, un **paciente** del placebo no tomó un medicamento en investigación y un **paciente** de brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la asignación aleatoria. Estos dos **pacientes** fueron excluidos del análisis de eficacia.

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

6. CONTRAINDICACIONES

REXULTI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a brexpiprazol o a cualquiera de sus componentes. Las reacciones incluyen edema facial, erupción, urticaria y anafilaxia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), en su mayoría, en pacientes que tomaban fármacos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte, en pacientes tratados con fármacos, de 1.6 a 1.7 veces mayor que el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un típico estudio clínico, controlado de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con fármacos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente el 2.6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, parece que la mayoría de las muertes fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En los análisis agrupados de los estudios clínicos, 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 y comportamientos suicidas en pacientes menores de 24 años fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. Las diferencias fármaco-placebo en el número de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 3.

No hubo suicidios en los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco antidepresivo sobre el suicidio.

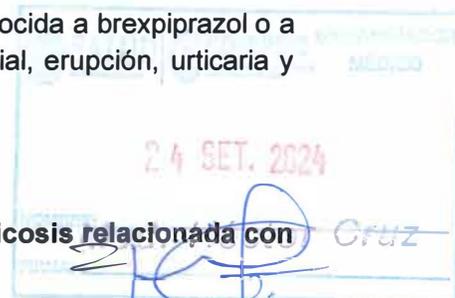


Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios clínicos controlados con placebo, agrupados, de antidepresivos en pacientes pediátricos* y adultos

Intervalo de edad (años)	Diferencias fármaco-placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados
	Aumentos en comparación con el placebo
< 18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25-64	1 paciente menos
≥ 65	6 pacientes menos

*Rexulti no está aprobado en pacientes pediátricos con TDM

24 SET. 2024
Med. Héctor Cruz

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial de los estudios de mantenimiento, controlados con placebo, en adultos con trastornos depresivo mayor, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar el agravamiento clínico y la presentación de pensamientos y comportamientos suicidas en todos los pacientes tratados con antidepresivos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento farmacológico y en los momentos de cambio de dosis. Aconsejar a los miembros de la familia o a los cuidadores del paciente que estén alertas ante cambios en el comportamiento y avisen de esto al médico. Considerar el cambio de régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de REXULTI®, en pacientes que experimenten un empeoramiento persistente de la depresión o que presenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

Reacciones adversas cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

En los estudios clínicos, controlados con placebo, en pacientes de edad avanzada con demencia, los pacientes asignados de manera aleatoria al grupo de risperidona, de aripiprazol y de olanzapina tuvieron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio, incluyendo el accidente cerebrovascular fatal. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente mortales denominado, algunas veces, Síndrome Neuroléptico Maligno (SMN) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluyendo Rexulti®. Las manifestaciones clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

inestabilidad autonómica. Los signos adicionales pueden incluir un incremento en la creatinfosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha síndrome neuroléptico maligno, suspender inmediatamente REXULTI® y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y vigilancia.

Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios y discinéticos, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. El riesgo parece ser más alto entre las personas de edad avanzada, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir cuáles pacientes son más propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome se puede desarrollar después de un período de tratamiento, relativamente breve, incluso a dosis bajas. También se puede presentar después de la suspensión del tratamiento.

La discinesia tardía, puede remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente, enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso, a largo plazo, de la discinesia tardía.

Dadas estas consideraciones, REXULTI® se debe prescribir de manera, que sea más probable, que se reduzca el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico, generalmente, se debe reservar para los pacientes: (1) que padecen una enfermedad crónica que responde a los antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos y potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta, del tratamiento, necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Reevaluar periódicamente la necesidad de tratamiento continuo.

Si se presentan signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente que toma REXULTI®, se debe considerar la suspensión del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con REXULTI® a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo REXULTI®, han causado cambios metabólicos, como hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos en la clase, hasta la fecha, producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Hiperglucemia y diabetes mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extremos, asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, se ha descrito en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Se han descrito casos de hiperglucemia en pacientes tratados con REXULTI® [consultar 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS]. Evaluar la glucosa plasmática en ayunas, antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica y supervisar periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes **adultos** con trastorno depresivo mayor, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de normal (< 100 mg/dL) a alta (\geq 126 mg/dL) y de limítrofe (\geq 100 y < 126 mg/dL) a alta, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y con placebo.

En los estudios abiertos de depresión, a largo plazo, el 5% de los pacientes **adultos** con glucosa en ayunas, basal normal, experimentaron un cambio a glucosa alta mientras tomaban REXULTI® más un antidepresivo (TAD); El 25% de los **pacientes** con glucosa en ayunas, limítrofe, experimentaron cambios a glucosa alta. En combinación, el 9% de los **pacientes** con glucosa en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a glucosa en ayunas alta durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

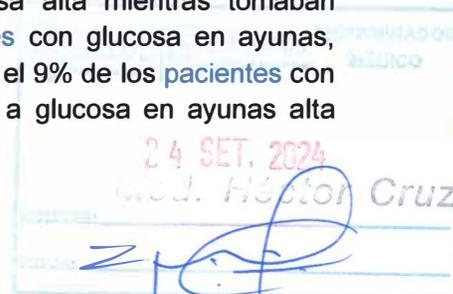
Adultos

En los estudios clínicos de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes **adultos** con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de normal (< 100 mg/dL) a alta (\geq 126 mg/dL) o de limítrofe (\geq 100 y < 126 mg/dL) a alta, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y con placebo.

En los estudios abiertos de esquizofrenia, a largo plazo, el 8% de los pacientes **adultos** con glucosa en ayunas, basal normal, experimentó un cambio de normal a alta mientras tomaba REXULTI®, el 17% de los **pacientes** con glucosa en ayunas limítrofe experimentaron cambios de limítrofe a alta. En combinación, el 10% de los **pacientes** con glucosa en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a glucosa en ayunas alta durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo.

Pacientes Pediátricos (13 a 17 años de edad)

En el estudio abierto a largo plazo en pacientes **pediátricos** con esquizofrenia, el 2.7 % de los **pacientes pediátricos**, con glucosa en ayunas basal normal, experimentaron un cambio de normal (<100 mg/dL) a alto (\geq 126 mg/dL) mientras tomaban REXULTI.



Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas, basal y vigilar periódicamente durante el tratamiento.

Lípidos

Trastorno depresivo mayor

En los estudios clínicos, de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas, en pacientes **adultos** con trastorno depresivo mayor, los cambios en colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y con placebo. La tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en triglicéridos, en ayunas.

Tabla 4: Cambios en los triglicéridos en ayunas en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas de trastorno depresivo mayor

	<i>Proporción de pacientes con cambios desde el estado basal al estado post-basal</i>			
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Triglicéridos	6%	5%	13%	9%
<i>Normal a alto</i> (< 150 mg/dL a ≥ 200 y < 500 mg/dL)	(15/257)*	(7/145)*	(15/115)*	(13/150)*
<i>Normal/límitrofe</i> <i>a muy alto</i> (< 200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	0%	0%	0.7%	0%
	(0/309)*	(0/177)*	(1/143)*	(0/179)*

* denota n/N donde N = el número total de **pacientes** que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = número de **pacientes** con cambio.

En los estudios abiertos, de depresión, a largo plazo, los cambios en el colesterol basal, en ayunas, de normal a alto se reportaron en 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y cambios en el estado basal de normal a bajo se reportaron en el 14% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban REXULTI®. De pacientes con triglicéridos basales normales, 17% experimentaron cambios a alto y 0.2% experimentaron cambios a muy alto. En combinación, el 0.6% de los **pacientes** con triglicéridos en ayunas, normal o límitrofe, experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas, muy alto, durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

Adultos

En los estudios clínicos, de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas, en pacientes **adultos** con esquizofrenia, los cambios en colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y con placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en triglicéridos, en ayunas.

Tabla 5: Cambios en los triglicéridos, en ayunas, en los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas de esquizofrenia

	<i>Proporción de pacientes con cambios desde el estado basal al estado post-basal</i>			
	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Triglicéridos	6%	10%	8%	10%
<i>Normal a Alto</i> (< 150 mg/dL a ≥ 200 y < 500 mg/dL)	(15/253)*	(7/72)*	(19/232)*	(22/226)*
<i>Normal/Limítrofe</i> <i>a Muy Alto</i> (< 200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	0%	0%	0%	0%
	(0/303)*	(0/94)*	(1/283)*	(0/283)*

* denota n/N donde N = el número total de **pacientes** que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = número de **pacientes** con cambio.

En los estudios abiertos, de esquizofrenia, a largo plazo, los cambios en el colesterol basal, en ayunas, de normal a alto se reportaron en 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y cambios en el estado basal, de normal a bajo, se reportaron en el 17% (colesterol HDL) de los **pacientes adultos** que tomaban REXULTI®. De los **pacientes** con triglicéridos basales normales, 13% experimentó cambios a alto, y 0.4% experimentaron cambios a triglicéridos muy altos. En combinación, el 0.6% de los **pacientes** con triglicéridos en ayunas, normal o limítrofe, experimentaron cambios a triglicéridos en ayunas, muy alto, durante los estudios de esquizofrenia a largo plazo.

Pacientes Pediátricos (13 a 17 años de edad)

En el estudio abierto, a largo plazo, en **pacientes pediátricos** con esquizofrenia, se informaron cambios en el nivel basal de colesterol total en ayunas de normal a alto (< 170 a ≥ 200 mg/dL) en el 7 % de los **pacientes** que tomaban REXULTI y se informaron cambios en el nivel basal de colesterol HDL de normal a bajo (≥ 40 a < 40 mg/dL) en el 12.9 % de los **pacientes** que tomaban REXULTI. De los **pacientes** con triglicéridos basales normales, el 8.5 % experimentó cambios de normal a alto (< 150 a ≥ 200 mg/dL).

Aumento de peso

Se observó aumento de peso en **pacientes** tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo REXULTI®. Vigilar el peso en el estado basal y en adelante, con frecuencia.

Trastorno depresivo mayor

La Tabla 6 muestra datos de ganancia de peso en la última visita y un porcentaje de **pacientes** adultos con $\geq 7\%$ de aumento de peso al final de los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en **pacientes** con trastorno depresivo mayor.

24 SET. 2021
Med. Héctor Cruz

Tabla 6: Aumento de peso en los estudios clínicos, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas de trastorno depresivo mayor

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
<i>Cambio medio desde el estado basal (kg) a la última visita</i>				
Todos los pacientes	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
<i>Proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso (kg) en cualquier visita (* n/N)</i>				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

* N = el número total de **pacientes** que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = número de **pacientes** con un cambio $\geq 7\%$.

En los estudios abiertos de depresión, a largo plazo, 4% de los pacientes suspendieron el fármaco debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio desde el estado basal en el peso de 2.9 kg en la semana 26 y de 3.1 kg en la semana 52. En los estudios abiertos de depresión, a largo plazo, 30% de los pacientes presentaron un aumento $\geq 7\%$ en el peso y 4% presentó una disminución de $\geq 7\%$ en el peso.

Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra datos de ganancia de peso en la última visita y un porcentaje de pacientes adultos con $\geq 7\%$ de aumento de peso al final de los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 7: Aumento de peso en los estudios clínicos, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas de esquizofrenia

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	4 mg/día n=362
<i>Cambio medio desde el estado basal (kg) a la última visita</i>				
Todos los pacientes	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
<i>Proporción de pacientes con $\geq 7\%$ de aumento en el peso (kg) en cualquier visita (* n/N)</i>				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* N = el número total de **pacientes** que tenían una medición basal y al menos un resultado post-basal.
n = número de **pacientes** con un cambio $\geq 7\%$.

En los estudios abiertos de esquizofrenia, a largo plazo, 0.6% de los pacientes suspendieron el fármaco debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio de línea de base en el peso de 2,9 kg en la semana 26 y 3.1 kg en la semana 52. En los estudios

abiertos de esquizofrenia, a largo plazo, 20% de los pacientes presentaron un aumento $\geq 7\%$ en el peso y 10% presentó una disminución $\geq 7\%$ en el peso.

Pacientes Pediátricos (13 a 17 años de edad)

En el estudio abierto, a largo plazo, en pacientes pediátricos con esquizofrenia, el 0.5 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido al aumento de peso. El incremento medio de peso, desde el inicio del estudio abierto hasta la última visita fue de 3.8 kg. Para ajustar el crecimiento normal, se derivaron las puntuaciones z (medidas en desviaciones estándar [SD]), que se normalizan para el crecimiento natural de niños y adolescentes en comparación con estándares de población equiparados por edad y género. Un cambio en la puntuación z < 0.5 SD se considera no significativo desde el punto de vista clínico. En este estudio clínico, abierto, el cambio medio en la puntuación z, desde el valor basal hasta la última visita fue de 0.10 SD para el peso corporal, mientras que el 20 % de los pacientes tuvo un aumento en la puntuación z del peso corporal, ajustado por edad y género de al menos 0.5 SD desde el valor basal. Cuando se trata a pacientes pediátricos, se debe controlar y evaluar el aumento de peso contra el esperado para un crecimiento normal.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Durante el tratamiento con agentes antipsicóticos se han reportado leucopenia y neutropenia. Se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes en esta clase.

Posibles factores de riesgo de leucopenia y neutropenia son recuento de leucocitos o recuento absoluto de neutrófilos bajos preexistentes y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos. En pacientes con un recuento de leucocitos o recuento absoluto de neutrófilos preexistente bajo o con antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por fármacos, realizar un recuento sanguíneo completo, frecuentemente, durante los primeros meses de terapia. En tales pacientes, considerar la suspensión del REXULTI® a la primera señal de una disminución, clínicamente significativa, de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Vigilar la presentación de fiebre u otros síntomas o signos de infección en los pacientes con neutropenia, clínicamente significativa y tratarlos con prontitud. Suspender REXULTI® en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y seguir sus leucocitos hasta la recuperación.

Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. En los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo de REXULTI® más TAD en los pacientes **adultos** con trastorno depresivo mayor, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI® más TAD en comparación con los pacientes que recibieron placebo más TAD incluyeron: mareos (2% vs. 2%) e hipotensión ortostática (0.1% vs. 0%). En los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo de REXULTI® en los pacientes **adultos** con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con

24 SET. 2024
Cruz

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL



la hipotensión ortostáticos en pacientes tratados con REXULTI® en comparación con los pacientes que recibieron placebo incluyeron: mareos (2% vs. 2%), hipotensión ortostática (0.4% vs. 0.2%) y síncope (0.1% versus 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser vigilados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicación antihipertensiva), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción) y pacientes con enfermedad cerebrovascular. REXULTI® no se ha evaluado en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Tales pacientes se excluyeron de los estudios clínicos previos a la comercialización.

Caídas

Los antipsicóticos, incluyendo REXULTI®, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede conducir a caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caída cuando se inicia el tratamiento con antipsicóticos y de manera recurrente para pacientes con tratamiento antipsicótico a largo plazo.

Convulsiones

Al igual que otros antipsicóticos, REXULTI® puede causar convulsiones. Este riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de la convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de la convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden interrumpir la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura central del cuerpo. El ejercicio extenuante, la exposición al calor extremo, la deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos pueden contribuir a una elevación en la temperatura central del cuerpo; utilizar REXULTI® con precaución en pacientes que experimenten estas condiciones.

Disfagia

La aspiración y la dismotilidad esofágica se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. Los fármacos antipsicóticos, incluyendo REXULTI®, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

Trastornos del control de impulsos/Comportamientos compulsivos

Muy raramente se han notificado reportes posteriores a la comercialización de los trastornos de control de los impulsos, incluido el juego en pacientes tratados con brexpiprazol y otros antipsicóticos con actividad agonista parcial en los receptores de dopamina. Los pacientes con

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

antecedentes de trastornos de control de los impulsos pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o aumento de trastornos de control de los impulsos u otras conductas compulsivas mientras reciben tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

REXULTI[®], al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial para deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, en pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó somnolencia (incluyendo sedación e hipersomnias) en el 4% de los pacientes tratados con REXULTI[®] más TAD en comparación con el 1% de pacientes con placebo + TAD.

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, en pacientes **adultos** con esquizofrenia, se reportó somnolencia (incluyendo sedación e hipersomnias) en el 5% de los pacientes tratados con REXULTI[®] en comparación con el 3% de los pacientes con placebo.

Los pacientes deben ser advertidos acerca de operar maquinaria peligrosa, incluyendo vehículos de motor, hasta que tengan una certeza razonable de que la terapia con REXULTI[®] no les afecta de manera adversa.

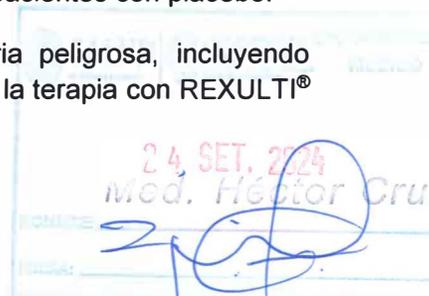
Población especial

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de REXULTI, para el tratamiento de la esquizofrenia, se han establecido en pacientes pediátricos de 13 años de edad y mayores. El uso de REXULTI en esta población está respaldado por evidencia de estudios, adecuados y bien controlados, en adultos con esquizofrenia, datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos y datos de seguridad en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES, 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, y 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Trastorno depresivo mayor

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos.



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de eficacia de REXULTI® no incluyeron pacientes mayores de 65 años, para determinar si ellos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis, para un paciente de edad avanzada, se debe elegir con precaución, de manera usual comenzando en el extremo inferior del intervalo de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

Con base en los resultados de los estudios clínicos de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, la farmacocinética de la administración oral una vez al día de brexpiprazol (hasta 3 mg/día durante 14 días) como terapia adyuvante en el tratamiento de los **pacientes** de edad avanzada (70 a 85 años, N = 11) con trastorno depresivo mayor fueron comparables a los observados en **pacientes** adultos con trastorno depresivo mayor.

Los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Metabolizadores pobres de CYP2D6

Se recomienda un ajuste de dosis en metabolizadores pobres de CYP2D6 ~~conocidos~~, ya que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales de CYP2D6. Aproximadamente 8% de los caucásicos y 3 a 8% de los estadounidenses negro/africanos no pueden metabolizar los sustratos de CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores pobres [consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Enfermedad hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con enfermedad hepática de moderada a grave (puntuación Child-Pugh 27). Los pacientes con enfermedad hepática, de moderada a grave (puntuación de Child-Pugh 27) tuvieron generalmente una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

Enfermedad renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con enfermedad renal, moderada, grave o en etapa terminal (CrCl < 60 mL/minuto). Los pacientes con función renal deteriorada (CrCl < 60 mL/minuto) tuvieron mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas con REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN].

24 SET. 2021
Mod. Héctor Cruz

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de REXULTI® con base en el género, raza o estatus de tabaquismo de un paciente [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Abuso y dependencia del fármaco

Sustancia controlada

REXULTI® no es una sustancia controlada.

Abuso

Los animales que a los que se les permitió el acceso a REXULTI® no se autoadministraron el fármaco, lo que sugiere que REXULTI® no tiene propiedades adictivas.

Dependencia

Los seres humanos y los animales que recibieron la administración crónica de REXULTI® no mostraron signos de abstinencia después de suspender el fármaco. Esto sugiere que REXULTI® no produce dependencia física.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con REXULTI® en mujeres embarazadas para informar de los riesgos asociados al fármaco. Sin embargo, los neonatos cuyas madres se han expuesto a fármacos antipsicóticos, como REXULTI®, durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia. En los estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol, en conejos y ratas preñadas, durante la organogénesis a dosis de hasta 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis humana máxima recomendada de 4 mg/día sobre una base de un mg/m². Sin embargo, cuando se administró brexpiprazol a las ratas preñadas, durante el período de organogénesis y hasta la lactancia, el número de muertes perinatales de crías aumentó a 73 veces la dosis humana máxima recomendada [consultar Datos]. Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y de aborto involuntario en los embarazos, clínicamente reconocido, es de 2 a 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

24 SET. 2024
Med. Héctor Cruz
2

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se han reportado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, incluyendo agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en intensidad. Algunos neonatos se recuperaron dentro de horas o días sin un tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Vigilar a los neonatos en busca de aparición de síntomas extrapiramidal o síntomas de abstinencia y controlar adecuadamente los síntomas.

Datos

Datos en animales

Las ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada, sobre una base mg/m²) de brexpiprazol durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis de hasta 73 veces la dosis humana máxima recomendada.

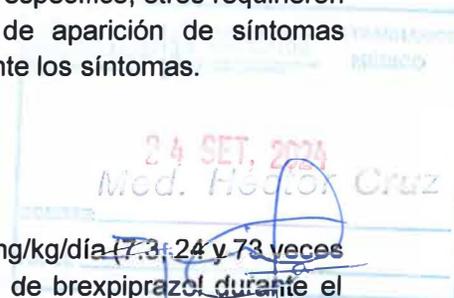
Las hembras conejo preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la dosis humana máxima recomendada) de brexpiprazol durante el período de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis de hasta 146 veces la dosis humana máxima recomendada. Se observaron hallazgos de disminución de peso, osificación retardada y mayor incidencia de variaciones esqueléticas y viscerales, en fetos, a 730 veces la dosis humana máxima recomendada, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada) a ratas preñadas, durante el período de la organogénesis y hasta la lactancia, el número de crías que nacieron vivas disminuyó y aumentó el número de muertes postnatales prematuras a una dosis de 73 veces la dosis humana máxima recomendada. La lactancia deteriorada por las madres, el bajo peso al nacer y la disminución del aumento de peso en las crías se observaron a 73 veces, pero no a 24 veces la dosis humana máxima recomendada.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios de lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche humana, los efectos de brexpiprazol en el infante alimentado con leche materna o los efectos de brexpiprazol en la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de rata. Los beneficios, en el desarrollo y la salud, de la lactancia deben ser considerados junto con la



INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

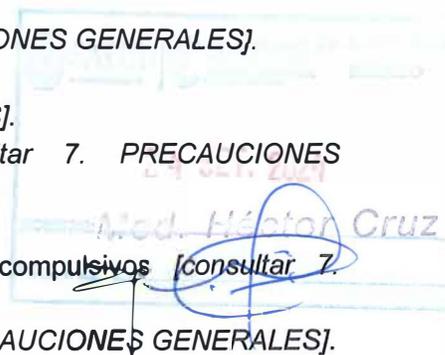


necesidad clínica de la madre de tomar REXULTI® así como los efectos adversos potenciales en el lactante de REXULTI® o de la condición materna subyacente.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Reacciones adversas cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Discinesia tardía [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Cambios metabólicos [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Hipotensión ortostática y síncope [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Caídas [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Convulsiones [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Desregulación de la temperatura corporal [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Disfagia [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Trastornos del control de impulsos/Comportamientos compulsivos [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES].



Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Trastorno depresivo mayor

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 1,054 pacientes adultos (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que participaron en dos estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas en pacientes con trastorno depresivo mayor, en los que REXULTI® se administró en dosis de 1 mg a 3 mg diarios como tratamiento

adyuvante a la terapia antidepresiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron para recibir terapia antidepresiva.

Reacciones adversas reportadas como razones para la suspensión del tratamiento

Un total de 3% (17/643) de los pacientes tratados con REXULTI® y 1% (3/411) de los pacientes tratados con placebo suspendieron el medicamento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de REXULTI® (incidencia de 2% o mayor e incidencia de REXULTI® adyuvante mayor que la del placebo adyuvante) que ocurrieron durante la terapia aguda (hasta 6 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor) se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas en los estudios clínicos agrupados, en adultos, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas de trastorno depresivo mayor (estudios 1 y 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=226)	2 mg/día (N=188)	3 mg/día (N=229)	REXULTI todas (N=643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1%	3%	2%	1%	2%
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga	2%	3%	2%	5%	3%
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2%	7%	1%	3%	4%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	7%	8%	6%	7%
Disminución de cortisol sanguíneo	1%	4%	0%	3%	2%
Metabolismo y nutrición					
Aumento del Apetito	2%	3%	3%	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	2%	4%	7%	14%	9%
Cefalea	6%	9%	4%	6%	7%
Somnolencia	0.5%	4%	4%	6%	5%
Temblores	2%	4%	2%	5%	4%
Mareo	1%	1%	5%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1%	2%	4%	4%	3%
Inquietud	0%	2%	3%	4%	3%

* Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con REXULTI® y a una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo

Reacciones adversas relacionadas con la dosis en los estudios clínicos del trastorno depresivo mayor

En los estudios 1 y 2, entre las reacciones adversas que ocurrieron a una incidencia $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD, la incidencia de acatisia y de inquietud aumentaron con los incrementos en la dosis.

Esquizofrenia

Adultos

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 852 pacientes **adultos** (de 18 a 65 años), diagnosticados con esquizofrenia, que participaron en dos estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas en los que REXULTI® se administró en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA (ESTUDIOS CLÍNICOS)].

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas asociadas con REXULTI® (incidencia de 2% o mayor e incidencia con REXULTI® mayor que la incidencia con placebo) durante los estudios clínicos a corto plazo (hasta 6 semanas) en pacientes **adultos** con esquizofrenia se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Reacciones adversas en estudios clínicos de esquizofrenia, agrupados, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (estudios 3 y 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=120)	2 mg/día (N=368)	4 mg/día (N=364)	REXULTI® todas (N=852)
Trastornos gastrointestinales					
Dispepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigaciones					
Aumento de Peso	2%	3%	4%	4%	4%
Aumento de creatinfosfocinasa en sangre	1%	4%	2%	2%	2%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	5%	4%	5%	7%	6%
Temblores	1%	2%	2%	3%	3%
Sedación	1%	2%	2%	3%	2%

* Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con REXULTI® y a una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo

Síntomas extrapiramidales

Trastorno depresivo mayor

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales reportadas, excluyendo acatisia, fue de 6% para pacientes tratados con REXULTI® más TAD vs. el 3% para los pacientes tratados con placebo más TAD. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con REXULTI® más TAD fue de 9% vs. el 2% para los pacientes tratados con placebo más TAD.

En los estudios de trastorno depresivo mayor, de 6 semanas, controlados con placebo, los datos fueron recolectados, objetivamente en la Escala de Valoración de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales, la Escala de Valoración de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Puntuación de Movimiento Involuntarios Anormales (AIMS) para discinesia. El cambio medio desde el estado basal a la última visita para los pacientes tratados con REXULTI® más TAD para la Escala de Simpson-Angus, Escala de acatisia de Barnes y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambió de normal a anormal fue mayor en pacientes tratados con REXULTI® + TAD vs pacientes tratados con placebo más TAD para la Escala de acatisia de Barnes (4% vs 0.6%) y la Escala de Simpson Angus (4% versus 3%).

Esquizofrenia

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales reportadas, excluyendo acatisia, fue de 5% para pacientes tratados con REXULTI® vs el 4% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia para los pacientes tratados con REXULTI® fue de 6% vs. el 5% para los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de esquizofrenia en adultos, de 6 semanas, controlados con placebo, a dosis fijas, los datos fueron recolectados, objetivamente en la Escala de Valoración de Simpson Angus (SAS) para síntomas extrapiramidales, la Escala de Valoración de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Puntuación de Movimiento Involuntarios Anormales (AIMS) para discinesia. El cambio medio desde el estado basal a la última visita para los pacientes tratados con REXULTI® para la Escala de Simpson-Angus, Escala de acatisia de Barnes y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambió de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® + vs los pacientes tratados con placebo para la Escala de acatisia de Barnes (2% vs 1%) y la Escala de Simpson Angus (7% vs. 5%).

Distonía

Los síntomas de distonía se pueden presentar en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando algunas veces a la opresión de la garganta, dificultad para deglutir, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Mientras que estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, en general se presentan con más frecuencia y con mayor intensidad con alta potencia y a dosis más altas de los fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observó un elevado riesgo de distonía aguda en grupos de hombres y jóvenes.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación previa a la comercialización de REXULTI®

Otras reacciones adversas (frecuencia $\geq 1\%$ y mayor que la del placebo) dentro de los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo en pacientes **adultos** con trastorno depresivo mayor y esquizofrenia se muestran a continuación. La siguiente lista no incluye las reacciones adversas: 1) que ya aparecen en las tablas anteriores o en otros lugares en el etiquetado, 2) para las que la causa del fármaco sea remoto, 3) las que fueron tan generales como poco

24 SET. 2024
Mod. Héctor Cruz

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

informativas, 4) las que no se considera que tengan implicaciones clínicamente significativas o 5) las que ocurrieron a una tasa igual o menor que las del placebo.

Trastornos oculares: visión borrosa

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

Infecciones e infestaciones: infección de vías urinarias

Investigaciones: aumento de la prolactina en sangre

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, insomnio

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis

Pacientes Pediátricos (13 a 17 años de edad)

En un estudio abierto, en curso de 2 años en pacientes pediátricos, de 13 a 17 años con esquizofrenia, en el que se evaluó la seguridad en 194 pacientes, de los cuales 140 recibieron REXULTI durante al menos 6 meses. Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos, para este grupo de edad, fueron generalmente similares a las observadas en pacientes adultos.

Experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno ha sido identificado durante el uso posterior a la aprobación de REXULTI®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI®

Inhibidores de CYP3A4 fuertes	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de REXULTI® con inhibidores fuertes de CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de REXULTI® solo [consultar 5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA]
<i>Intervención:</i>	Con el uso concomitante de REXULTI® con un inhibidor fuerte de CYP3A4, reducir la dosis de REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION]
Inhibidores de CYP2D6 fuertes*	
<i>Impacto clínico</i>	El uso concomitante de REXULTI® con inhibidores fuertes de CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de REXULTI® solo [consultar 5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA]
<i>Intervención:</i>	Con el uso concomitante de REXULTI® con un inhibidor fuerte de CYP2D6, reducir la dosis de REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION]

Tanto Inhibidores de CYP3A4 como inhibidores de CYP2D6	
<i>Impacto Clínico</i>	El uso concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 3) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6, aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de REXULTI® solo [consultar 5. FARMACOLOGIA Y FARMACODINAMICA]
<i>Intervención:</i>	Con el uso concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o 3) un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6, disminuyó la dosis de REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION]
Inductores de CYP3A4 fuertes	
<i>Impacto Clínico</i>	Con el uso concomitante de REXULTI® y un inductor de CYP3A4 fuerte, disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con el uso de REXULTI® solo [consultar 5. FARMACOLOGIA Y FARMACODINAMICA]
<i>Intervención:</i>	Con el uso concomitante de REXULTI® con un inductor de CYP3A4 fuerte, aumentó la dosis de REXULTI® [consultar 13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION]

*En los estudios clínicos que investigan el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la dosis no se ajustó para inhibidores de CYP2D6 fuertes (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, los factores de CYP están considerados en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® se puede administrar sin ajuste de dosis en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

Cruz


Fármacos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Con base en los estudios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis de REXULTI® cuando se administra, de manera concomitante, con inhibidores de CYP2B6 (por ejemplo, ticlopidina) o modificadores del pH gástrico (por ejemplo, omeprazol). Además, no es necesario ajustar la dosis para sustratos de CYP2D6 (por ejemplo, dextrometorfano), CYP3A4 (por ejemplo, lovastatina), CYP2B6 (por ejemplo, bupropión), BCRP (por ejemplo, rosuvastatina) o P-gp (por ejemplo, fexofenadina) cuando se administran de manera concomitante con REXULTI®.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

No conocidas

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de por vida en ratones ICR y ratas SD. Brexpiprazol se administró por vía oral, durante dos años, a ratones machos y hembras a dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis humana máxima recomendada oral de 4 mg/día con base en mg/m² área de superficie corporal) y a ratas, machos y hembras, a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg y 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la dosis humana máxima recomendada oral, machos y hembras). En ratones hembra, se incrementó la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria en todas las dosis y la incidencia del carcinoma adenoescamoso se incrementó en 2.4 y 6,1 veces la dosis humana máxima recomendada. Se observó ningún aumento en la incidencia de tumores en ratones machos. En el estudio con ratas, brexpiprazol no fue carcinógeno en ambos géneros a dosis de hasta 73 veces la dosis humana máxima recomendada.

Se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamarias y pituitarias de roedores después de la administración crónica de fármacos antipsicóticos y se considera que están mediados por prolactina. Se mostró el potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel de prolactina sérica, tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia para el riesgo humano de los hallazgos de los tumores endocrinos mediada por prolactina en roedores.

Mutagénesis

Brexpiprazol no fue mutagénico cuando se evaluó en el ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol fue negativo para la actividad clastogénica en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas y no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programado *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vitro* con células de mamífero, pero sólo a dosis que indujeron citotoxicidad. Con base en el peso de la evidencia, no se considera que brexpiprazol presente un riesgo genotóxico para los seres humanos.

Deterioro de la fertilidad

Se administraron dosis orales de 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base mg/m²) a ratas hembras antes de aparearse con machos no tratados y continuaron con el tratamiento durante la concepción y la implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad a dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumentó de las pérdidas preimplantación a dosis de 30 mg/kg/día.

Se trató a ratas macho con dosis orales de 3, 10 o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la dosis humana máxima recomendada oral sobre una base mg/m²) durante 63 días antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se

Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

observaron diferencias en la duración de los índices de apareamiento o fertilidad en los machos a cualquiera de las dosis de brexpiprazol.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor (adultos)

La dosis de inicio recomendada para REXULTI® como tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor en adultos es 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomada por vía oral, con o sin alimentos [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Ajustar la dosis, de 1 mg una vez al día, con incrementos posteriores hasta alcanzar la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Se debe incrementar la dosis en intervalos semanales, con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua y la dosis apropiada para el tratamiento.

Tratamiento de la esquizofrenia (adultos y pacientes pediátricos 13 a 17 años)

Adultos

La dosis de inicio recomendada de REXULTI® para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos es 1 mg una vez al día, los días 1 a 4, tomada por vía oral, con o sin alimentos [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Ajustar la dosis a 2 mg una vez al día, del día 5 hasta el día 7, e incrementar a 4 mg el día 8 con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente. La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg, una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Pacientes pediátricos (13 a 17 años)

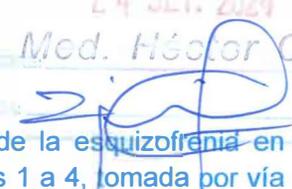
La dosis de inicio recomendada de REXULTI® para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes pediátricos (13 a 17 años) es 0.5 mg una vez al día, los días 1 a 4, tomada por vía oral, con o sin alimentos [consultar 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Ajustar la dosis a 1 mg una vez al día, del día 5 hasta el día 7, e incrementar a 2 mg el día 8 con base en la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente. Semanalmente, se pueden realizar incrementos de 1 mg. La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg, una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Ajustes de la dosis para la enfermedad hepática

Para pacientes con enfermedad hepática moderada a severa (puntuación Child-Pugh ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg, una vez al día, para pacientes con trastorno depresivo mayor y 3 mg, una vez al día, para pacientes con esquizofrenia [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

24 JUL 2019
Mod. Héctor Cruz



INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

Ajustes de la dosis para la enfermedad renal

Para pacientes con enfermedad renal moderada, severa o en etapa terminal (depuración de creatinina Clcr <60 mL/minuto), la dosis máxima recomendada es de 2 mg, una vez al día, para pacientes con trastorno depresivo mayor y 3 mg, una vez al día, para pacientes con esquizofrenia [consultar 7. PRECAUCIONES GENERALES, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Modificaciones de la dosis para metabolizadores pobres de CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores CYP

Se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes metabolizadores pobres de citocromo P450 (CYP) 2D6 conocidos y en pacientes que toman inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de CYP2D6 o inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes (ver tabla 11). Si se suspende el fármaco coadministrado, ajustar la dosis de REXULTI® a su nivel original. Si se suspende el inductor de CYP3A4 coadministrado, reducir la dosis REXULTI® al nivel original en un periodo de 1 a 2 semanas [consultar 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA].

Tabla 11: Ajustes de la dosis de REXULTI® para metabolizadores pobres de CYP2D6 y uso concomitante con inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 y/o inductores de CYP3A4

Factores	Dosis ajustada de REXULTI®
Metabolizadores pobres de CYP2D6	
Metabolizadores pobres de CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis usual
Metabolizadores pobres de CYP2D6 conocidos que toman inhibidores de CYP3A4 fuertes/moderados	Administrar un cuarto de la dosis usual
Pacientes que toman inhibidores de CYP2D6 y/o inhibidores de CYP3A4	
Inhibidores de CYP2D6 fuertes*	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores de CYP3A4 fuertes	Administrar la mitad de la dosis usual
Inhibidores de CYP2D6 fuertes/moderados con inhibidores CYP3A4 fuertes/moderados	Administrar un cuarto de la dosis usual
Pacientes que toman inductores de CYP3A4	
Inductores de CYP3A4 fuertes	Doble de la dosis usual durante 1 a 2 semanas

*En los estudios clínicos que investigan el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la dosis no se ajustó para inhibidores de CYP2D6 fuertes (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, los factores de CYP están considerados en las recomendaciones generales de dosificación y REXULTI® se puede administrar sin ajuste de dosis en los pacientes con trastorno depresivo mayor.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La experiencia de los estudios clínicos acerca de sobredosis en humanos con REXULTI® es limitada.

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de soporte, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación y tratamiento sintomático. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y vigilancia clínica hasta su recuperación.

Carbón

El carbón activado y el sorbitol (50 g/240 mL) orales, administrados una hora después de ingerir brexpiprazol oral, disminuyeron la $C_{máx}$ y el área bajo la curva (AUC) de brexpiprazol aproximadamente de 5% a 23% y de 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, la información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con REXULTI® es insuficiente.

Hemodiálisis

No hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con REXULTI®; no es probable que la hemodiálisis sea útil porque el brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

El manejo de la sobredosis debe consistir en tratar los síntomas clínicos y la monitorización relevante. Se recomienda el seguimiento médico en un entorno especializado.

15. PRESENTACIONES

REXULTI® 0.25 mg y 0.5 mg ó 1 mg, caja de cartón con 7 tabletas en envase de burbuja e instructivo anexo.

REXULTI® 1 mg, caja de cartón con 10 tabletas en envase de burbuja e instructivo anexo.

REXULTI® 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg, caja de cartón con 14 ó 28 tabletas en envase de burbuja e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C. Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

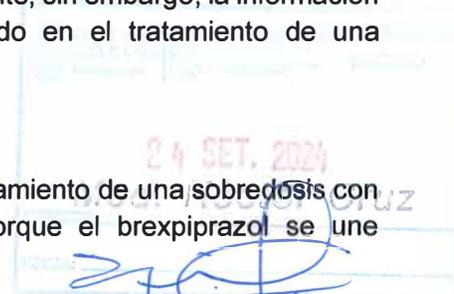
Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en menores de 13 años.

No se use durante el embarazo o lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.



Lundbeck México, S. A. de C. V.

Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar,
Col. Insurgentes Mixcoac,
C.P. 03920 Ciudad de México, México.

Tel. + 52 55 50 62 69 00
Fax + 52 55 50 62 69 35

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y SafetyLuMexico@lundbeck.com.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, deberá tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria pesada durante su uso.

18. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO

~~Hecho en Japón por:~~

~~Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokushima Factory
463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho,
Tokushima-shi, Tokushima, 771-0192,
Japón.~~

~~Bajo Licencia de:~~

~~Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
2-9, Kanda-Tsukasamaehi,
Chiyoda-ku, Tokio 101-8535,
Japón.~~

~~Acondicionado en Francia por:~~

~~Elaiapharm - Valbonne.
2881 route des Crêtes,
ZI Les Bouillides Sophia Antipolis,
Valbonne, 06560,
Francia.~~

~~Para:~~

~~H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9,
2500 Valby,
Dinamarca.~~

Representante Legal en México:

Lundbeck México, S.A. de C.V.
Avenida Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre
Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920,
Benito Juárez, Ciudad de México,
México.

Importado y Distribuido por:

Lundbeck México, S.A. de C.V.
Av. Gustavo Baz No. 109-113 Puerta 26,
Col. San Pedro Barrientos, C.P. 54010,
Tlalnepantla, México,
México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 210M2018 SSA IV



ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar REXULTI® con seguridad y efectividad. Véase la Información para Prescribir completa de REXULTI®.

REXULTI® (brexpiprazol) comprimidos recubiertos, para uso oral
Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2015

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA Y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Véase el recuadro completo de advertencias en la Información para Prescribir completa

Pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con agentes antipsicóticos, están en riesgo incrementado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia. (5.1)

Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes. Vigilar el empeoramiento clínico y surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. (5.2)

La seguridad y efectividad de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos. (8.4)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Advertencias y Precauciones (5.4, 5.5)

03/2020

INDICACIONES Y USO

REXULTI® es un antipsicótico atípico indicado para:

- Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (1, 14.1)
- Tratamiento de la Esquizofrenia (1, 14.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Administrar REXULTI® una vez al día con o sin alimento. (2.1, 2.2, 12.3)

Indicación	Dosis de Inicio	Dosis Recomendada	Dosis Máxima
TDM (2.1)	0.5 mg/día o 1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
Esquizofrenia (2.2)	1 mg/día	2 a 4 mg/día	4 mg/día

- *Insuficiencia Hepática Grave Moderada a Severa (calificación de Child-Pugh ≥ 7):* 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. (2.4)
- *Insuficiencia Renal Moderada, Severa o en Etapa Terminal (CLcr < 60 mL/min):* 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. (2.4)
- *Metabolizadores Lentos Conocidos del CYP2D6:* Reducir la dosis usual a la mitad. (2.5)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos recubiertos: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a REXULTI® o a cualquiera de sus componentes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacciones Adversas Cerebrovasculares en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia:* Aumento en la incidencia de

reacciones adversas cerebrovasculares (tales como trombosis, crisis isquémica transitoria) (5.3)

- *Síndrome Neuroléptico Maligno:* Manejo con discontinuación inmediata y vigilancia estrecha. (5.4)
- *Disquinesia Tardía:* Descontinuar si es clínicamente apropiado. (5.5)
- *Cambios Metabólicos:* Vigilar hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y ganancia de peso. (5.6)
- *Ludopatía y Otras Conductas Compulsivas:* Considerar disminución o discontinuación de la dosis. (5.7)
- *Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:* Realizar biometrías hemáticas completas (BHC) en pacientes con disminución previa de la cuenta de leucocitos o historia de leucopenia o neutropenia. Considerar la discontinuación de REXULTI® si ocurre una disminución clínicamente importante en la cuenta de leucocitos en ausencia de otros factores causales. (5.8)
- *Hipotensión Ortostática y Síncope:* Vigilar la frecuencia cardíaca y presión sanguínea y advertir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular o cardiovascular conocida y riesgo de deshidratación o síncope. (5.9)
- *Convulsiones:* Tener precaución en pacientes con historia de crisis convulsivas o con afecciones que disminuyan el umbral de convulsiones. (5.11)
- Los comprimidos contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. La lactosa se debe tener cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron (6.1):

- **TDM:** Aumento de peso y acatisia (≥5% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)
- **Esquizofrenia:** Aumento de peso (≥4% y por lo menos el doble de la tasa del placebo)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS EN SOSPECHA contactar a Lundbeck América Central, S. A. en el teléfono +507 2015556 ([www.safetyluargentina@lundbeck.com](mailto:safetyluargentina@lundbeck.com))

INTERACCIÓN DE FÁRMACOS

Factores	Ajustes de Dosis de REXULTI® (2.5)
Inhibidores fuertes del CYP2D6* o CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual.
Inhibidores fuertes/moderados del CYP2D6 con Inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Inductores fuertes del CYP3A4	Duplicar la dosis usual y ajustar posteriormente en base a la respuesta clínica.

*REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM cuando es administrado con inhibidores fuertes del CYP2D6 (tales como paroxetina, fluoxetina).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en neonatos con exposición en el tercer trimestre (8.1)

Véase 17 para INFORMACIÓN RECOMENDADA PARA EL PACIENTE y la Guía Médica

Revisado: 03/2020

CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA*

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

- 1 INDICACIONES TERAPEUTICAS
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
 - 2.2 Tratamiento de la Esquizofrenia
 - 2.3 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Hepática
 - 2.4 Ajustes de Dosis en la Insuficiencia Renal
 - 2.5 Modificaciones a la Dosis en Metabolizadores Lentos del CYP2D6 y para Uso Concomitante con Inhibidores o Inductores del CYP
- 3 FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
 - 5.2 Pensamientos y Conductas Suicidas en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes
 - 5.3 Reacciones Adversas Cerebrovasculares incluyendo Trombosis en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
 - 5.4 Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
 - 5.5 Disquinesia Tardía
 - 5.6 Cambios Metabólicos
 - 5.7 Ludopatía de Azar y Otras Conductas Compulsivas
 - 5.8 Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis
 - 5.9 Hipotensión Ortostática y Síncope
 - 5.10 Caídas
 - 5.11 Convulsiones
 - 5.12 Desregulación de la Temperatura Corporal
 - 5.13 Disfagia
 - 5.14 Potencial de Deterioro Cognitivo y Motor
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia de los Estudios Clínicos
 - 6.2 Experiencia en la post comercialización
- 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
 - 7.1 Fármacos que tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®
 - 7.2 Fármacos que No tienen Interacciones Clínicamente Importantes con REXULTI®
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Uso en Pediatría
 - 8.4 Uso en Geriatría
 - 8.6 Metabolizadores Lentos del CYP2D6
 - 8.7 Insuficiencia Hepática
 - 8.8 Insuficiencia Renal
 - 8.9 Otras Poblaciones Específicas
- 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS
 - 9.1 Sustancias Controladas
 - 9.2 Abuso
 - 9.3 Dependencia
- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de Acción
 - 12.2 Farmacodinamia
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Tratamiento Adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
 - 14.2 Esquizofrenia
- 16 PRESENTACIÓN COMERCIAL/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
 - 16.1 Presentación Comercial
 - 16.2 Almacenamiento
- 17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa, no están listadas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA A DEMENCIA; y PENSAMIENTOS Y CONDUCTAS SUICIDAS

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Psicosis Relacionada a Demencia
 Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]

Pensamientos y Conductas Suicidas
 Los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en pacientes con edades de 24 años y más jóvenes en los estudios a corto plazo. Vigilar estrechamente el empeoramiento clínico y el surgimiento de pensamientos y conductas suicidas. La seguridad y eficacia de REXULTI® no ha sido establecida en pacientes pediátricos [véase Advertencias y Precauciones (5.2), Uso en Poblaciones Específicas (8.4)].

- 1 INDICACIONES TERAPEUTICAS
 REXULTI® está indicado para:
 - Uso como terapia adyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) [véase Estudios Clínicos (14.1)]
 - Tratamiento de la Esquizofrenia [véase Estudios Clínicos (14.2)].
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
 La dosis de inicio recomendada de REXULTI® como tratamiento adyuvante es de 0.5 mg o 1 mg una vez al día, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

 Incrementar gradualmente hasta 1 mg una vez al día, después hasta la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deben hacerse en intervalos semanales en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg. Re-evaluar periódicamente para determinar la necesidad de continuar y la dosis apropiada para el tratamiento.
 - 2.2 Tratamiento de la esquizofrenia
 La dosis de inicio recomendada de REXULTI® es 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4, tomado por vía oral con o sin alimento [véase Farmacología Clínica (12.3)].

 La dosis objetivo recomendada de REXULTI® es de 2 mg a 4 mg una vez al día. Incrementar gradualmente hasta 2 mg una vez al día en los Días 5 a Día 7, después hasta 4 mg en el Día 8 en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

2.3 Ajustes a la dosis para insuficiencia hepática

En paciente con insuficiencia hepática grave (calificación de Child-Pugh de ≥ 7), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.7), Farmacología Clínica (12.3)*].

2.4 Ajustes a la dosis para insuficiencia renal

En paciente con insuficiencia renal moderada, grave o en etapa terminal (depuración de creatinina $CL_{Cr} < 60$ mL/min), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con TDM y 3 mg una vez al día en paciente con esquizofrenia [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.8), Farmacología Clínica (12.3)*].

2.5 Modificaciones a la dosis en metabolizadores lentos del CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores o inductores del CYP

Se recomiendan los ajustes a la dosis en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos del citocromo P450 (CYP) 2D6 y en pacientes que toman concomitantemente inhibidores del CYP 3A4 o inhibidores del CYP2D6 o inductores fuertes del CYP3A4 (véase la Tabla 1). Si el fármaco administrado es discontinuado, ajustar la dosis de REXULTI® a su nivel original. Si el inductor del CYP3A4 es discontinuado, reducir la dosis de REXULTI® hasta el nivel original durante 1 a 2 semanas [véase *Interacciones Medicamentosas (7.1), Farmacología Clínica (12.3)*].

Tabla 1: Ajuste de la dosis de REXULTI® para metabolizadores lentos del CYP2D6 y para el uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6 y/o inductores del CYP3A4.

Factores	Dosis ajustada de REXULTI®
Metabolizadores Lentos del CYP2D6	
Metabolizadores lentos del CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis usual.
Metabolizadores lentos conocidos del CYP2D6 que toman inhibidores fuertes/moderados del CYP3A4	Administrar un cuarto de la dosis usual.
Pacientes que toman inhibidores del CYP2D6 y/o inhibidores del CYP3A4	
Inhibidores fuertes del CYP2D6*	Administrar la mitad de la dosis usual.
Inhibidores fuertes del CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis usual.
Pacientes que toman inductores del CYP3A4	
Inductores fuertes del CYP3A4	Administrar la dosis usual durante 1 a 2 semanas.

*En los estudios clínicos que examinaron el uso adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, la dosis no fue ajustada para inhibidores fuertes del CYP2D6 (ejemplo, paroxetina, fluoxetina). De acuerdo a lo anterior, las consideraciones del CYP ya son factores en las recomendaciones generales de dosificación, y REXULTI® puede ser administrado sin ajustar la dosis en pacientes con TDM.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REXULTI® comprimidos recubiertos están disponibles en 6 concentraciones (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Dosis y descripción de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del comprimido recubierto	Color / forma del comprimido	Marca en el comprimido recubierto
0.25 mg	Café claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"
0.50 mg	Naranja claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"
1 mg	Amarillo claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"
2 mg	Verde claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"
3 mg	Púrpura claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"
4 mg	Blanco redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"

4 CONTRAINDICACIONES

REXULTI® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes. Las reacciones pueden consistir en exantema, hinchazón facial, anafilaxia.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos, están en riesgo aumentado de muerte. El análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que estaban tomando agentes antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármaco de entre 1.6 a 1.7 veces el riesgo de muerte observado en los pacientes que recibieron placebo. Durante el curso de un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con fármaco fue de aproximadamente 4.5% en comparación con la tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo placebo.

No obstante que las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser ya fuese de origen cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (p. ej., neumonía). REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.3)].

5.2 Pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes

En los análisis concentrado de los estudios controlados de medicamentos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) con placebo, que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y más de 4400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años o menores, fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. En la Tabla 3 se muestran diferencias entre el medicamento y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas por cada 1000 pacientes tratados.

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto del medicamento antidepresivo sobre el suicidio.

Tabla 3: Diferencias de riesgo del número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los estudios concentrados controlados con placebo, de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos

Rango de edad (años)	Diferencia entre el medicamento y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por 1000 pacientes tratados
	Aumentos en comparación con el placebo
<18	14 pacientes adicionales
18 a 24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones en comparación con el placebo
25 a 64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con TDM de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Vigilar a todos los pacientes tratados con antidepresivos ante la aparición de empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses de terapia farmacológica y en momentos de cambios en la dosificación. Aconsejar a los miembros de la familia o cuidadores de pacientes, que vigilen los cambios en el comportamiento y que avisen al profesional de la salud. Considere cambiar el régimen terapéutico incluida la posible interrupción de REXULTI®, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

5.3 Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen a la enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia

En estudios controlados con placebo en sujetos ancianos con demencia, los pacientes aleatorizados hacia risperidona, aripiprazol y olanzapina tuvieron una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares y de crisis isquémica transitoria, incluidos los eventos cerebrovasculares con desenlace fatal. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

5.4 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 REXULTI®. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Otros signos pueden consistir en niveles elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si se sospecha de SNM, suspender inmediatamente REXULTI® y proporcionar tratamiento sintomático intensivo y monitoreo.

5.5 Discinesia tardía

La discinesia tardía, un síndrome que consiste en movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles, se puede desarrollar con los medicamentos antipsicóticos. El riesgo parece ser el más alto entre los adultos mayores, especialmente las mujeres de edad avanzada, pero no es posible predecir qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome.

Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada. El síndrome puede desarrollarse después de un período de tratamiento relativamente breve, incluso con dosis bajas. También puede ocurrir después de la interrupción del tratamiento.

Discinesia tardía puede remitir, parcial o completamente, si se interrumpe el tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, posiblemente enmascarando el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo de la discinesia tardía.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, REXULTI® se debe prescribir de una manera que tenga mayor probabilidad de reducir el riesgo de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes: (1) que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos; y (2) para quienes los tratamientos alternativos, efectivos, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, usar la dosis más baja y la duración más corta del tratamiento necesaria para producir una respuesta clínica satisfactoria. Periódicamente reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con REXULTI®, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con REXULTI® a pesar de la presencia del síndrome.

5.6 Cambios metabólicos

Los medicamentos antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®, han causado cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase farmacológica a la fecha producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico.

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. Se han reportado casos de hiperglucemia en pacientes tratados con REXULTI® [véase Reacciones Adversas (6.1)]. Evalúe la glucemia en ayunas antes o poco después del inicio del medicamento antipsicótico y monitorear periódicamente durante el tratamiento a largo plazo.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a niveles altos (≥126 mg/dL) y de límites (≥100 y <126 mg/dL) a niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios de depresión abiertos a largo plazo, el 5% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio a niveles altos, mientras tomaban REXULTI® más el tratamiento antidepresivo (TAD); el 25% de los sujetos con glucosa en ayunas al límite experimentaron cambios a niveles altos. Combinados, el 9% de los sujetos con niveles normales o en límite de glucosa en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, las proporciones de pacientes con cambios en la glucosa en ayunas de niveles normales (<100 mg/dL) a

REXULTI® (brexpiprazol)

niveles altos (≥ 126 mg/dL) o de límitrofes (≥ 100 y < 126 mg/dL) hacia niveles altos, fueron similares en pacientes tratados con REXULTI® y placebo.

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 8% de los pacientes con niveles normales de glucosa basal en ayunas experimentaron un cambio de los niveles normales a altos mientras tomaban REXULTI®; el 17% de los sujetos con glucosa en ayunas en el límite, experimentaron cambios desde niveles límitrofes hacia niveles altos. Combinados, el 10% de los sujetos con niveles normales o límitrofes de glucosa en ayunas experimentaron cambios hacia niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Dislipidemia

Los antipsicóticos atípicos causan alteraciones adversas en los lípidos. Antes o poco después del inicio de la medicación antipsicótica, obtener un perfil de lípidos en ayunas en el registro basal y vigilarlo periódicamente durante el tratamiento.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

En los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, 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 los que recibieron placebo. La Tabla 4 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

Tabla 4: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM

<i>Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal</i>				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	3 mg/día
De normal hacia alto				
	6%	5%	13%	9%
(<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	(15/257)*	(7/145)*	(15/115)*	(13/150)*
De normal/en límite hacia muy alto				
(<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	(0/309)*	(0/177)*	(1/143)*	(0/179)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal a alto fueron reportados en el 9% (colesterol total), 3% (colesterol LDL) y se reportaron cambios desde el registro basal de normal hacia abajo en el 14% (Colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 17% experimentaron cambios hacia niveles altos y el 0.2% experimentaron cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o límitrofes de triglicéridos en ayunas, experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios de depresión a largo plazo.

Esquizofrenia

En los estudios clínicos de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fijas en pacientes con esquizofrenia, los cambios en el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL en ayunas, fueron similares en los pacientes tratados con REXULTI® y placebo. La Tabla 5 muestra las proporciones de pacientes con cambios en los triglicéridos en ayunas.

REXULTI® (brexpiprazol)

Tabla 5: Cambio en los triglicéridos en ayunas en los estudios de esquizofrenia de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración

<i>Proporción de pacientes con cambios basales hasta después del valor basal</i>				
Triglicéridos	Placebo	1 mg/día	2 mg/día	4 mg/día
De normal hacia Alto				
	6%	10%	8%	10%
(<150 mg/dL a ≥ 200 y <500 mg/dL)	(15/253)*	(7/72)*	(19/232)*	(22/226)*
De normal/en límite hacia muy alto				
(<200 mg/dL a ≥ 500 mg/dL)	(0/303)*	(0/94)*	(0/283)*	(1/283)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, los cambios en los niveles de colesterol basal en ayunas de normal hacia alto, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 2% (colesterol LDL) y se informaron cambios respecto al valor basal de normal hacia abajo en el 17% (colesterol HDL) de pacientes que recibieron REXULTI®. De los pacientes con triglicéridos basales normales, el 13% experimentó cambios en los triglicéridos hacia niveles altos y el 0.4% experimentó cambios hacia niveles muy altos. Combinados, el 0.6% de los sujetos con niveles normales o en límite de triglicéridos en ayunas, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido REXULTI®. Registrar el peso corporal al iniciar el tratamiento y con frecuencia a partir de entonces.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La Tabla 6 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en la visita final, en los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con TDM.

Tabla 6: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en TDM

	Placebo n=407	1 mg/día n=225	2 mg/día n=187	3 mg/día n=228
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
Proporción de pacientes con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	2%	5%	5%	2%
	(8/407)*	(11/225)*	(9/187)*	(5/228)*

* N= el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$

En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 4% de los pacientes interrumpieron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con un cambio medio desde el valor basal en el peso corporal de 2.9 kg en la Semana 26 y 3.1 kg en la Semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en depresión, el 30% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal, y el 4% demostró una disminución de $\geq 7\%$ en el peso corporal.

Esquizofrenia

La Tabla 7 muestra los datos de aumento de peso en la última visita y el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal en visita final de los estudios clínicos controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 7: Aumento en el peso corporal en los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración, en esquizofrenia

	Placebo n=362	1 mg/día n=120	2 mg/día n=362	3 mg/día n=362
Cambio medio desde el valor basal (kg) en la última visita				
Todos los pacientes	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
Proporción de pacientes con un aumento $\geq 7\%$ en el peso corporal (kg) en la última visita (*n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* denota n/N donde N = el número total de sujetos que tuvieron una medición en el valor basal y al menos un resultado posterior al valor basal
n = el número de sujetos con cambio $\geq 7\%$

En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 0.6% de los pacientes descontinuaron debido al aumento de peso. REXULTI® se asoció con el cambio medio desde el valor basal en el peso corporal, de 1.3 kg a la Semana 26 y 2.0 kg a la Semana 52. En los estudios abiertos a largo plazo en esquizofrenia, el 20% de los pacientes demostraron un aumento de $\geq 7\%$ en el peso corporal, y 10% tuvo una disminución $\geq 7\%$ en el peso corporal.

5.7 Ludopatía y otros comportamientos compulsivos

Los informes de casos posteriores a la comercialización sugieren que los pacientes pueden experimentar impulsos intensos, particularmente para apostar y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman REXULTI®. Otros impulsos compulsivos, reportados con menor frecuencia, consisten en: deseos sexuales, hacer compras, comilonas o atracones, así como otras conductas impulsivas o compulsivas. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de impulsos de juego, deseos sexuales compulsivos, compras compulsivas, atracones o comidas compulsivas u otros impulsos mientras están siendo tratados con REXULTI®. En algunos casos, aunque no en todos, se reportó que los impulsos se detuvieron cuando la dosis se redujo o se suspendió el medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden provocar daños al paciente y a otros si no se los reconoce. Considerar la posibilidad de reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos.

5.8 Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado casos de leucopenia y neutropenia durante el tratamiento con agentes antipsicóticos. Se ha informado agranulocitosis (incluidos casos mortales) con otros agentes de esta clase farmacológica.

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y la neutropenia incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos (leucocitos) preexistente o un recuento absoluto de neutrófilos (CAN) y antecedentes de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos. En pacientes con una cuenta de leucocitos o CAN bajos preexistentes o un historial de leucopenia o neutropenia inducida por medicamentos, realizar una biometría hemática completa (BHC) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento. En tales pacientes considerar la interrupción de REXULTI® ante el primer signo de una disminución clínicamente significativa de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Monitorear a los pacientes con neutropenia clínicamente significativa para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratar con prontitud si aparecen tales síntomas o signos. Interrumpir REXULTI® en pacientes con

recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$ y hacer seguimiento de su cuenta de leucocitos hasta la recuperación.

5.9 Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos atípicos causan hipotensión ortostática y síncope. En general, el riesgo es mayor durante la escalación gradual e inicial de la dosis y al aumentar la dosis.

En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo de REXULTI® + TAD en pacientes con TDM, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con pacientes tratados con placebo + TAD incluyó: mareos (2% versus 2%) e hipotensión ortostática (0.1% versus 0%). En los estudios clínicos controlados con placebo a corto plazo, de REXULTI® en pacientes con esquizofrenia, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con hipotensión ortostática en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con pacientes que recibieron placebo, fue: mareos (2% versus 2%), hipotensión ortostática (0.4% versus 0.2%) y síncope (0.1% versus 0%).

Los signos vitales ortostáticos deben ser controlados en pacientes que son vulnerables a la hipotensión (por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos), pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción) y pacientes con enfermedad vascular cerebral. REXULTI® no ha sido evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización.

5.10 Caídas

Los antipsicóticos, incluido REXULTI®, pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y en consecuencia, fracturas u otras lesiones. En los pacientes que presentan enfermedades, afecciones o que reciben medicamentos que podrían agravar estos efectos, completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente en los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

5.11 Convulsiones

Al igual que otros medicamentos antipsicóticos, REXULTI® puede causar convulsiones. El riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral de convulsión. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en pacientes de mayor edad.

5.12 Desregulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos atípicos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central el ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, deshidratación y los medicamentos anticolinérgicos; usar REXULTI® con precaución en pacientes que pueden experimentar estas condiciones.

5.13 Disfagia

La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración se han asociado con la administración de medicamentos antipsicóticos. Los medicamentos antipsicóticos, incluido REXULTI®, deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de aspiración.

5.14 Potencial de deterioro cognitivo y motor

REXULTI®, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En los estudios clínicos controlados con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con TDM, la somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) se reportó en el 4% de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios clínicos controlados con placebo 6 semanas de duración en pacientes con esquizofrenia, se informó somnolencia (que incluye sedación e hipersomnia) en el 5% de los pacientes tratados con REXULTI®, en comparación con el 3% de los pacientes tratados con placebo.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con REXULTI® no les afecta negativamente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en las secciones de la información para prescribir:

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Reacciones adversas cerebrovasculares que incluyen enfermedad vascular cerebral en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia [véase Advertencias y Precauciones (5.3)].
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].
- Discinesia tardía [véase Advertencias y Precauciones (5.5)].
- Cambios metabólicos [véase Advertencias y Precauciones (5.6)].
- Ludopatía y otras conductas compulsivas [véase Advertencias y Precauciones (5.7)].
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [véase Advertencias y Precauciones (5.8)].
- Hipotensión ortostática y síncope [véase Advertencias y Precauciones (5.9)].
- Caídas [véase Advertencias y Precauciones (5.10)].
- Convulsiones [véase Advertencias y Precauciones (5.11)].
- Desregulación de la temperatura corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.12)].
- Disfagia [véase Advertencias y Precauciones (5.13)].
- Potencial de deterioro cognitivo y motor [véase Advertencias y Precauciones (5.14)].

6.1 Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento, no se pueden comparar directamente con las tasas encontradas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 1054 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de TDM que participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en los que REXULTI® se administró en dosis de 1 mg a 3 mg al día como tratamiento complementario a la terapia antidepresiva continua; los pacientes en el grupo placebo continuaron recibiendo la terapia antidepresiva [véase los Estudios Clínicos (14.1)].

Reacciones adversas reportadas como motivos para la interrupción del tratamiento

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

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas asociadas con el uso adyuvante de REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® adyuvante con una incidencia mayor al placebo adyuvante) que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en pacientes con TDM).

Tabla 8: Concentración de reacciones adversas reportadas en los estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en TDM (Estudios 1 y 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=226)	2 mg/día (N=188)	3 mg/día (N=229)	Todos REXULTI® (N = 643)
Trastornos gastrointestinales					
Estreñimiento	1%	3%	2%	1%	2%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fatiga	2%	3%	2%	5%	3%
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis	2%	7%	1%	3%	4%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	7%	8%	6%	7%
Disminución del cortisol sanguíneo	1%	4%	0%	3%	2%
Metabolismo y nutrición					
Aumento del apetito	2%	3%	3%	2%	3%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatasia	2%	4%	7%	14%	9%
Cefalea	6%	9%	4%	6%	7%
Somnolencia	0.5%	4%	4%	6%	5%
Temblor	2%	4%	2%	5%	4%
Mareo	1%	1%	5%	2%	3%
Trastornos psiquiátricos					
Ansiedad	1%	2%	4%	4%	3%
Inquietud	0%	2%	3%	4%	3%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con mayor incidencia que en los pacientes tratados con placebo

Reacciones Adversas Relacionadas con la Dosis en los Estudios de TDM

En los Estudios 1 y 2, entre las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥2% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD, la incidencia de acatasia e inquietud aumentó con el aumento de la dosis.

Esquizofrenia

Se evaluó la seguridad de REXULTI® en 852 pacientes (18 a 65 años de edad) con diagnóstico de esquizofrenia, quienes participaron en dos estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en los que se administró REXULTI® en dosis diarias de 1 mg, 2 mg y 4 mg [véase Estudios Clínicos (14.2)].

Reacciones Adversas Comunes

En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas asociadas con REXULTI® (incidencia del 2% o mayor y REXULTI® con incidencia mayor que el placebo) durante los estudios a corto plazo (hasta 6 semanas), en pacientes con esquizofrenia.

Tabla 9: Concentración de reacciones adversas en estudios controlados con placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, en pacientes con esquizofrenia (Estudios 3 y 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI®			
		1 mg/día (N=120)	2 mg/día (N=368)	4 mg/día (N=364)	TODOS REXULTI® (N = 852)
Trastornos gastrointestinales					
Dispepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigaciones					
Aumento de peso	2%	3%	4%	4%	4%
Aumento de creatinina fosfocinasa en sangre	1%	4%	2%	2%	2%
Trastornos del sistema nervioso					
Acatisia	5%	4%	5%	7%	6%
Temblor	1%	2%	2%	3%	3%
Sedación	1%	2%	2%	3%	2%

* Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes tratados con REXULTI® y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo

Síntomas extrapiramidales

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas extrapiramidales (SEP), excluyendo la acatisia, fue del 6% en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus 3% en los pacientes tratados con placebo + TAD. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD fue del 9% versus 2% en los pacientes tratados con placebo + TAD.

En los estudios controlados con placebo, de 6 semanas de duración en TDM, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson-Angus (SAS) para SEP, la Escala de Evaluación de Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® + TAD en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® + TAD versus los pacientes tratados con placebo + TAD en las escalas BARS (4% versus 0.6%) y SAS (4% versus 3%).

Esquizofrenia

La incidencia de reacciones adversas relacionadas con SEP informadas, excluyendo la acatisia, fue del 5% en los pacientes tratados con REXULTI® versus 4% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con REXULTI®, fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios de dosis fija, controlados con placebo, de 6 semanas de duración en esquizofrenia, los datos se recolectaron objetivamente por medio de la Escala de Evaluación de Simpson-Angus (SAS) para SEP, la Escala de Evaluación de la Acatisia de Barnes (BARS) para la acatisia y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) para la discinesia. El cambio medio desde el valor basal en la última visita de los pacientes tratados con REXULTI® en las escalas SAS, BARS y AIMS, fue comparable al de los

pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que cambiaron de normal a anormal fue mayor en los pacientes tratados con REXULTI® versus placebo en las escalas BARS (2% versus 1%) y SAS (7% versus 5%).

Distonia

Los síntomas de distonia pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas de distonia incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que en ocasiones evolucionan hacia una opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. No obstante que estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con el uso de medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Un elevado riesgo de distonia aguda se observa en los hombres y los grupos de edad más jóvenes.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación Previa a la Comercialización de REXULTI®

A continuación se muestran otras reacciones adversas (con una frecuencia ≥1% y mayor que el placebo) en los estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y esquizofrenia. La siguiente lista no incluye reacciones adversas: 1) ya listadas en las tablas anteriores o en otro lugar en la información para prescribir, 2) para las que una causa del medicamento era remota, 3) que fueron tan generales como para ser poco informativas, 4) que se consideró que no tuvieron implicaciones clínicas significativas, o 5) que ocurrieron con una incidencia igual o menor que el placebo.

- Trastornos oculares:* Visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales:* Náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencia
- Infecciones e infestaciones:* Infección de vías urinarias
- Pruebas complementarias:* Aumento de prolactina en sangre
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Mialgia
- Trastornos psiquiátricos:* Sueños anormales, insomnio
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:* Hiperhidrosis

6.2 Experiencia en la post comercialización

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso del REXULTI® después de su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema nervioso: Síndrome Neuroléptico Maligno

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Fármacos que tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

Tabla 10: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con REXULTI®

Inhibidores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP3A4 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un potente inhibidor del CYP3A4, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y administración</i> (2.5)].
<i>Ejemplos:</i>	itraconazol, claritromicina, ketoconazol
Inhibidores potentes del CYP2D6*	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con inhibidores potentes del CYP2D6 aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica</i> (12.3)].

<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inhibidor potente del CYP2D6, reducir la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	paroxetina, fluoxetina, quinidina
Tanto inhibidores del CYP3A4 e inhibidores del CYP2D6	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, aumentó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con 1) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 2) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor potente del CYP2D6; o 3) un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6; o 4) un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor moderado del CYP2D6, disminuir la dosificación de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	1) itraconazol + quinidina 2) fluconazol + paroxetina 3) itraconazol + duloxetina 4) fluconazol + duloxetina
Inductores potentes del CYP3A4	
<i>Impacto clínico:</i>	La administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4 disminuyó la exposición de brexpiprazol en comparación con la administración de REXULTI® solo [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>].
<i>Intervención:</i>	Con la administración concomitante de REXULTI® con un inductor potente del CYP3A4, aumentar la dosis de REXULTI® [véase <i>Dosis y Administración (2.5)</i>].
<i>Ejemplos:</i>	Rifampicina, hierba de San Juan

* En los estudios clínicos que examinaron la administración adyuvante de REXULTI® en el tratamiento del TDM, no se ajustó la dosis en los pacientes que recibieron inhibidores potentes del CYP2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina). Por lo tanto, las consideraciones del CYP ya se tienen en cuenta en las recomendaciones generales de dosificación, y REXULTI® puede administrarse sin ajustar de dosis en pacientes con TDM.

7.2 Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con REXULTI®

De acuerdo con los estudios de farmacocinética, no se requiere ajustar la dosis de REXULTI® cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP2B6 (p. ej., ticlopidina) o modificadores del pH gástrico (p. ej., omeprazol). Adicionalmente, no se requiere ajustar la dosis para sustratos del CYP2D6 (por ej., dextrometorfano), CYP3A4 (p. ej., lovastatina), CYP2B6 (p. ej., bupropión), BCRP (p. ej., rosuvastatina) o P-gp (p. ej., fexofenadina) cuando se administren concomitantemente con REXULTI®.

8 ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a REXULTI® durante la preñez. Para obtener más información, visite:

<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con REXULTI® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al

medicamento. Sin embargo, los recién nacidos cuyas madres están expuestas a medicamentos antipsicóticos, como REXULTI®, durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de tener síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia. En estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración oral de brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis en dosis de hasta de 73 y 146 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día en mg/m². Sin embargo, cuando a las ratas preñadas se les administró brexpiprazol en el periodo de organogénesis durante la lactancia, el número de muertes perinatales de cachorros aumentó a 73 veces la DMRH [véase *Datos*]. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la(s) población(es) indicada(s). En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos, es de 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Se han notificado síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que incluyen agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación, en neonatos cuyas madres estuvieron expuestas a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo. Estos síntomas han variado en severidad. Algunos neonatos se recuperaron en cuestión de horas o días sin tratamiento específico; otros requirieron hospitalización prolongada. Monitorear a los neonatos para detectar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia y tratar los síntomas de manera apropiada.

Datos

Datos en animales

Ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de 3, 10, y 30 mg/kg/día (7.3, 24, y 73 veces la DMRH en base a mg/m²) de brexpiprazol, durante el periodo de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo con dosis hasta 73 veces superiores a la DMRH.

Las conejas hembra preñadas fueron tratadas con dosis orales de 10, 30 y 150 mg/kg/día (49, 146 y 730 veces la DMRH) de brexpiprazol, durante el periodo de organogénesis. Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo, con dosis hasta 146 veces superiores a la DMRH. Los resultados de la disminución del peso corporal, la osificación retardada, y el aumento en la incidencia de variaciones viscerales y esqueléticas, se observaron en los fetos con dosis hasta 730 veces la DMRH, una dosis que indujo toxicidad materna.

En un estudio en el que se administraron dosis orales de 3, 10 y 30 mg/kg/día (7.3, 24 y 73 veces la DMRH) a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis y durante la lactancia, el número de crías vivas disminuyó y las muertes posnatales tempranas aumentaron con la dosis 73 veces mayor que la DMRH. La alteración de la lactancia en las madres y el bajo peso al nacer, así como la disminución del aumento de peso corporal en los cachorros, se observaron con dosis hasta 73 veces la DMRH, pero no con la dosis 24 veces mayor a la DMRH.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios sobre la lactancia para evaluar la presencia de brexpiprazol en la leche materna, los efectos del brexpiprazol en el lactante ni los efectos del brexpiprazol sobre la producción de leche. Brexpiprazol está presente en la leche de la rata. Los beneficios sobre el desarrollo y la salud del amamantamiento deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de tomar REXULTI®, así como cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante alimentado con leche materna, por el uso de REXULTI® o por la condición materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

REXULTI® (brexpiprazol)

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos sobre la eficacia de REXULTI® no incluyeron a ningún paciente de 65 años o más edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la dosis para el paciente anciano debe seleccionarse con precaución, iniciando con la dosis más baja en el extremo inferior del rango de dosificación, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otras terapias con medicamentos.

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

Los medicamentos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia. REXULTI® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia [véase el recuadro de Advertencias y Precauciones (5.1)].

8.6 Metabolizadores lentos del CYP2D6

Se recomienda ajustar la dosis cuando se administren agentes metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos, debido a que estos pacientes tienen concentraciones más altas de brexpiprazol que los metabolizadores normales del CYP2D6. Aproximadamente el 8% de los caucásicos y el 3-8% de los afroamericanos no pueden metabolizar los sustratos del CYP2D6 y están clasificados como metabolizadores lentos [véase Dosis y Administración (2.5), Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7). Generalmente los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (puntuación de Child-Pugh ≥ 7) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función hepática normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.3)].

8.8 Insuficiencia renal

Reducir la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada, severa o en etapa terminal (CLcr < 60 mL/minuto). Los pacientes con insuficiencia renal (CLcr < 60 mL/minuto) tuvieron una mayor exposición a brexpiprazol que los pacientes con función renal normal [véase Farmacología Clínica (12.3)]. Una mayor exposición puede aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a REXULTI® [véase Dosis y Administración (2.4)].

8.9 Otras poblaciones específicas

No se requiere ajustar la dosis de REXULTI® en función del sexo, raza o estado de tabaquismo del paciente [véase Farmacología (12.3)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA AL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia controlada

REXULTI® no es una sustancia controlada.

9.2 Abuso

Los animales a los que se les dio acceso a REXULTI® no se auto-administraron el medicamento, lo que sugiere que REXULTI® no tiene propiedades gratificantes.

9.3 Dependencia

REXULTI® (brexpiprazol)

Los humanos y animales que recibieron la administración crónica de REXULTI®, no mostraron ningún signo de abstinencia al suspender el medicamento. Esto sugiere que REXULTI® no produce dependencia física.

10 SOBREDOSIS

Existe experiencia limitada en los estudios clínicos con respecto a la sobredosis de REXULTI® en humanos.

Consulte un Centro de Control de Envenenamiento para obtener orientación actualizada y consejos sobre una sobredosis de REXULTI®. El tratamiento de la sobredosis debe enfocarse 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.

Carbón

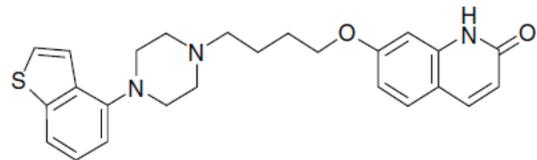
El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y el área bajo la curva (ABC) de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a 23% y un 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, no existe suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®.

Hemodiálisis

No existe información del efecto de la hemodiálisis sobre el tratamiento de una sobredosis de REXULTI®; es poco probable que la hemodiálisis sea útil debido a que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

11 DESCRIPCIÓN

Brexpiprazol, un antipsicótico atípico, está disponible como REXULTI® (brexpiprazol) en la forma de comprimidos recubiertos. Brexpiprazol es el 7-[4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazina-1-il] butiloxi]quinolin-2(1H)-ona. La fórmula empírica es $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ y su peso molecular es 433.57. La estructura química es:



REXULTI® comprimidos recubiertos son para administración oral y están disponibles en concentraciones de 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg. Los ingredientes inactivos son la lactosa monohidratada, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, estearato de magnesio, hipromelosa y talco. Los colorantes incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro y óxido ferroso férrico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción del brexpiprazol en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) o la esquizofrenia. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol puede estar mediada por una combinación de la actividad agonista parcial de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y dopamina D₂, y la actividad antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A}.

12.2 Farmacodinámica

Brexpiprazol tiene afinidad (expresada como K_i) por múltiples receptores monoaminérgicos que incluyen serotonina 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM) dopamina D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM) y receptores noradrenérgicos α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM) y α_{2C} (0.59 nM). Brexpiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, D₂, y D₃ y como un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , y α_{2C} . Brexpiprazol también muestra afinidad por el receptor de la histamina H₁ (19 nM) y por el receptor muscarínico M₁ (67% de inhibición a 10 μ M).

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 3 veces mayor que la dosis máxima recomendada en el humano (DMRH) en el tratamiento de la esquizofrenia y 4 veces mayor que la DMRH para el terapia adyuvante de los antidepresivos en el tratamiento del TDM, REXULTI® no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración de una dosis única de REXULTI® comprimidos recubiertos, las concentraciones plasmáticas máximas de brexpiprazol ocurrieron dentro de las 4 horas posteriores a la administración, asimismo la biodisponibilidad oral absoluta fue del 95%. Las concentraciones de brexpiprazol en el estado de equilibrio se alcanzaron a los 10 a 12 días posteriores a la administración.

REXULTI® puede ser administrado con o sin alimentos. La administración de un comprimido recubierto de 4 mg de REXULTI® con una comida estándar rica en grasas, no afectó significativamente la C_{max} o el ABC 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 sea un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1.56±0.42 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 ácida α1 y su unión a proteínas 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 o digitoxina.

Eliminación

Metabolismo

Basado en estudios de metabolismo de brexpiprazol *in vitro* utilizando citocromo P450 recombinante humano (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se mostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por las CYP3A4 y CYP2D6.

Brepiprazol se metaboliza *in vivo* principalmente mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y su principal metabolito, el DM-3411, fueron las moléculas farmacológicas predominantes en la circulación sistémica. En el estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23% al 48% de la exposición a brexpiprazol (ABC) en el plasma. Por lo tanto, se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

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

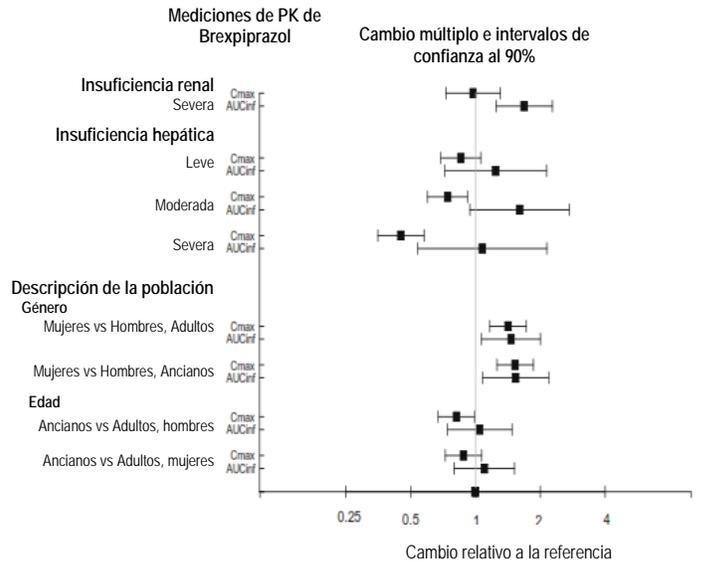
Excreción

Después de la administración de una dosis oral única de brexpiprazol marcado con [14C], aproximadamente el 25% y el 46% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol inalterado fue excretado en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente de un comprimido recubierto de brexpiprazol por vía oral después de la administración una vez al día, es de 19.8 (±11.4) mL/h/kg. Después de la administración múltiple una vez al día de REXULTI®, las vidas medias de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito DM-3411, fueron de 91 horas y 86 horas, respectivamente.

Estudios en Poblaciones Específicas

Las exposiciones a brexpiprazol en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. El análisis de farmacocinética de la población (PK) indicó que la exposición a brexpiprazol en pacientes con insuficiencia renal moderada, fue mayor en comparación con pacientes con función renal normal.

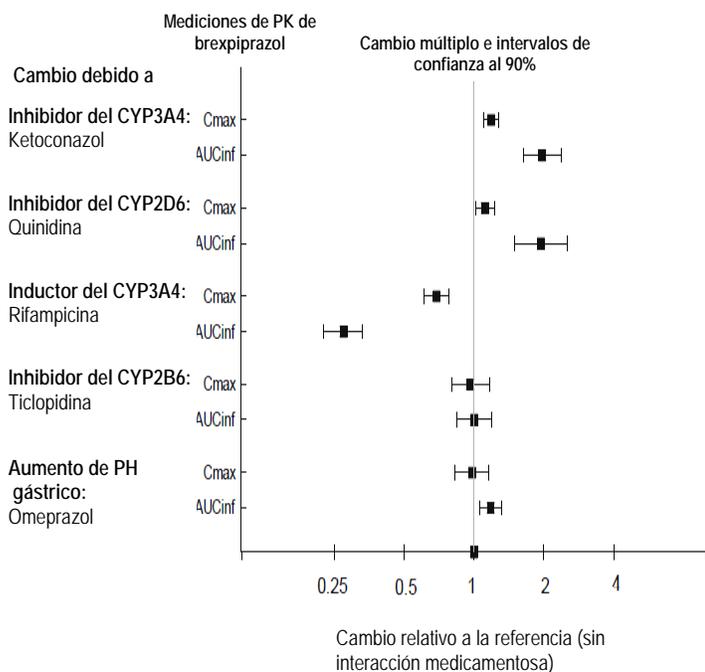
Figura 1: Efectos de los Factores Intrínsecos en la Farmacocinética de Brexpiprazol



Estudios de interacciones medicamentosas

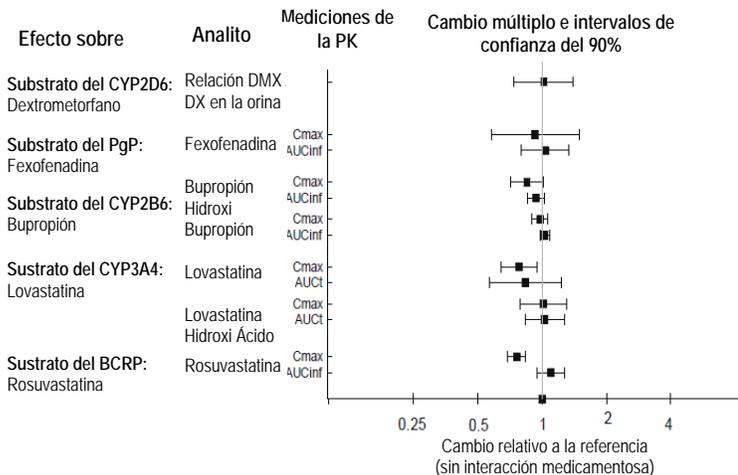
En la Figura 2 se resumen los efectos de otros medicamentos sobre la exposición a brexpiprazol. Con base en la simulación, se espera un aumento de 5.1 veces en los valores del ABC en el estado de equilibrio cuando se administran metabolizadores rápidos del CYP2D6 con inhibidores potentes del CYP2D6 y CYP3A4. Se espera un aumento de 4.8 veces en los valores medios de ABC en el estado de equilibrio en metabolizadores lentos del CYP2D6 administrados con inhibidores potentes del CYP3A4 [véase *Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

Figura 2: Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de brexpiprazol



En la Figura 3 se resumen los efectos de REXULTI® sobre las exposiciones de otros medicamentos.

Figura 3: Efectos de REXULTI® en la farmacocinética de otros medicamentos



13 ESTUDIOS NO CLINICOS DE TOXICOLOGÍA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad durante toda la vida en ratones ICR y ratas Sprague Dawley. Brexpiprazol fue administrado por vía oral durante dos años a ratones machos y hembras en dosis de 0.75, 2 y 5 mg/kg/día (0.9 a 6.1 veces la dosis máxima oral recomendada en el humano (DMRH) de 4 mg/día, basada en mg/m² de área de superficie corporal) y a ratas machos y hembras en dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, y de 3, 10 y 30 mg/kg/día, respectivamente (2.4 a 24 y 7.3 a 73 veces la DMRH por vía oral en machos y hembras, respectivamente). En ratones hembras, la incidencia de adenocarcinoma de la glándula mamaria aumentó con todas las dosis y la incidencia de carcinoma adenoescamoso aumentó a 2.4 y 6.1 veces la

DMRH. No se observó aumento en la incidencia de tumores en los ratones machos. En el estudio en ratas, brexpiprazol no fue carcinogénico para ninguno de los sexos en dosis de hasta 73 veces la DMRH.

Con la administración crónica de fármacos antipsicóticos se han observado cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamaria e hipófisis de roedores y se considera que están mediados por la prolactina. El potencial de brexpiprazol para aumentar el nivel sérico de prolactina ha sido demostrado tanto en ratones como en ratas. Se desconoce la relevancia de los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores, sobre el riesgo para los humanos.

Mutagénesis

Brepiprazol no fue mutagénico cuando se probó en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Brexpiprazol resultó negativo en la prueba de actividad clastogénica del ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas; de la misma manera, no fue genotóxico en el ensayo de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en ratas. Brexpiprazol fue clastogénico *in vivo* en células de mamíferos, pero solo en dosis que indujeron citotoxicidad. Ponderando la evidencia, no se considera que brexpiprazol represente un riesgo genotóxico para los humanos.

Alteración de la fertilidad

Las ratas hembras fueron tratadas con dosis orales de 0.3, 3 o 30 mg/kg/día (0.7, 7.3 y 73 veces la DMRH por vía oral basada en mg/m²) antes del apareamiento con machos no tratados y continuó así hasta la concepción e implantación. Se observaron irregularidades en el ciclo estral y disminución de la fertilidad con las dosis de 3 y 30 mg/kg/día. También se observó una duración prolongada del apareamiento y aumento de pérdidas pre-implantación con la dosis de 30 mg/kg/día.

Las ratas machos fueron tratadas con dosis orales de 3, 10 o 100 mg/kg/día (7.3, 24 y 240 veces la DMRH por vía oral, basada en mg/m²) durante 63 días antes del apareamiento con hembras no tratadas y durante los 14 días de apareamiento. No se observaron diferencias en la duración del apareamiento ni en los índices de fertilidad en los machos, con ninguna de las dosis de brexpiprazol.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Se evaluó la eficacia de REXULTI® en el tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en dos estudios controlados con placebo, doble ciego, de dosis fijas, de 6 semanas de duración en pacientes adultos que reunieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de TDM, con o sin síntomas de ansiedad, que tuvieran una respuesta inadecuada a una terapia antidepresiva previa (1 a 3 esquemas) en el episodio actual y que también hubieran demostrado una respuesta inadecuada durante las 8 semanas de tratamiento antidepresivo prospectivo (con escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada del tratamiento antidepresivo prospectivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejoría importante durante todo el curso del tratamiento.

Los pacientes en el Estudio 228 (de aquí en adelante denominado "Estudio 1") fueron aleatorizados para recibir REXULTI® 2 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en el Estudio 227 (de aquí en adelante denominado "Estudio 2") fueron asignados aleatoriamente a REXULTI® 1 o 3 mg una vez al día o placebo. Para los pacientes asignados a REXULTI®, todos iniciaron el tratamiento con 0.5 mg una vez al día durante la Semana 1. En la Semana 2, la dosis de REXULTI® se aumentó a 1 mg en todos los grupos de tratamiento y de la Semana 3 en adelante se mantuvo la dosis de 1 mg o se aumentó a 2 mg o 3 mg una vez al día, de acuerdo a la asignación del tratamiento. Posteriormente, se mantuvo la dosis durante las 4 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en la escala para la evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala clínica de 10 ítems para evaluar el grado de síntomas depresivos, en el que el 0 representa la ausencia de síntomas y 60 representa los peores síntomas.

En la aleatorización, el puntaje medio total en la escala MADRS fue de 27. En los Estudios 1 y 2, REXULTI® (+ el tratamiento antidepresivo [TAD]) en dosis de 2 mg/día y 3 mg/día, fue superior al placebo + TAD para reducir los puntajes medio totales en la escala MADRS. Los resultados de los parámetros primarios de eficacia en ambos estudios de dosis fijas, se muestran en la Tabla 11 a continuación. La Figura 4 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición de eficacia primaria (MADRS) en el Estudio 1.

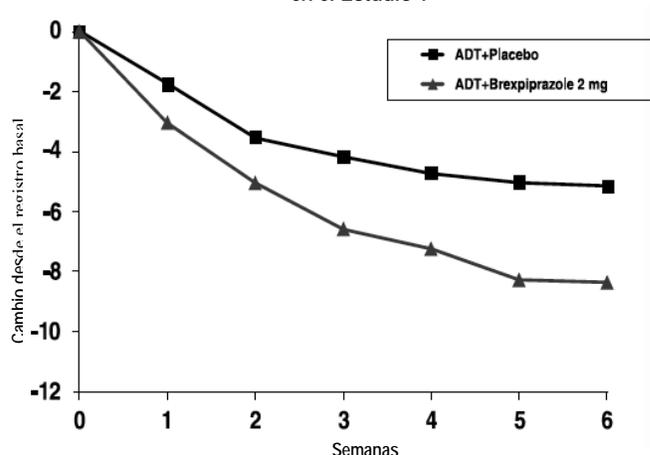
Tabla 11: Resumen de los resultados de eficacia de los Estudios 1 y 2 en el tratamiento adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición de eficacia primaria: MADRS		
			Puntaje medio Basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
1	REXULTI® (2 mg/día) + TAD*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo + TAD	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI® (1 mg/día + TAD)	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)
	REXULTI® (3 mg/día) + TAD	213	26.5 (5.6)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
	Placebo + TAD	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de cuadrados mínimos; IC: intervalo de confianza no ajustado. TAD: tratamiento antidepresivo
 * Dosis superiores en forma estadísticamente significativa al placebo
^a Diferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos del basal

Al examinar subgrupos de la población, no hubo indicios de una respuesta diferencial basada en edad, sexo, raza o el antidepresivo prospectivo elegido.

Figura 4: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala MADRS por Visita de Estudio (semana), en Pacientes con TDM en el Estudio 1



14.2 Esquizofrenia

La eficacia de REXULTI® en el tratamiento de adultos con esquizofrenia fue demostrada en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dosis fijas, de 6 semanas de duración, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia.

En ambos estudios, el Estudio 231 (de aquí en adelante denominado "Estudio 3") y el Estudio 230 (de aquí en adelante denominado "Estudio 4"), los pacientes fueron aleatorizados para recibir REXULTI® en dosis de 2 o 4 mg una vez al día o placebo. Los pacientes en los grupos de REXULTI® iniciaron el tratamiento con la dosis de 1 mg una vez al día en los Días 1 a 4. La dosis de REXULTI® fue aumentada a 2 mg en los Días 5 a 7. La dosis fue mantenida en 2 mg una vez al día o incrementada a 4 mg una vez al día, dependiendo de la asignación de tratamiento, durante las 5 semanas restantes.

El parámetro de evaluación primario de eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el registro basal hasta la Semana 6, en el puntaje total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés). La PANSS es una escala de 30 ítems que mide los síntomas positivos de la esquizofrenia (7 ítems), los síntomas negativos de la esquizofrenia (7 ítems) y la psicopatología en general (16 ítems); cada uno categorizado en una escala de 1 (ausente) a 7 (extremo). Los puntajes totales de la PANSS tienen un rango desde 30 (mejor) hasta 210 (peor).

En el Estudio 3, REXULTI® tanto en dosis de 2 mg/día como de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS. En el Estudio 4, REXULTI® en dosis de 4 mg/día fue superior al placebo en el puntaje total de la PANSS (Tabla 12). La Figura 5 muestra el curso temporal de la respuesta basada en la medición primaria de eficacia (cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS) en el Estudio 3.

El análisis de subgrupos de la población en base a la edad, sexo y raza, no sugirió respuestas diferenciales.

Tabla 12: Resumen de los resultados de eficacia de los estudios en esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Medición primaria de eficacia: PANSS		
			Puntaje medio basal (SD)	Cambio en la media de LS desde la basal (SE)	Diferencia restada al placebo ^a (IC 95%)
3	REXULTI® (2 mg/día)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI® (4 mg/día)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)

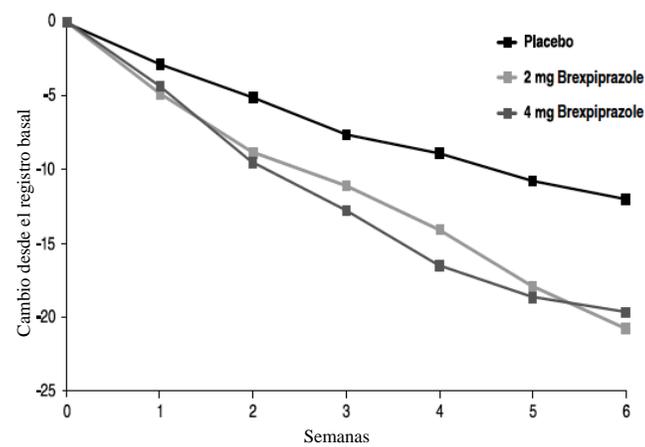
REXULTI® (brexpiprazol)

REXULTI® (brexpiprazol)

	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI® (2 mg/día)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI® (4 mg/día)	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza no ajustado
 osis superior en forma estadísticamente significativa al placebo
 ferencia (fármaco menos placebo) en el cambio en la media de cuadrados mínimos desde la basal

Figura 5: Cambio desde el registro basal en el puntaje total de la escala PANSS por Visita del Estudio (semana), en pacientes con esquizofrenia en el Estudio 3



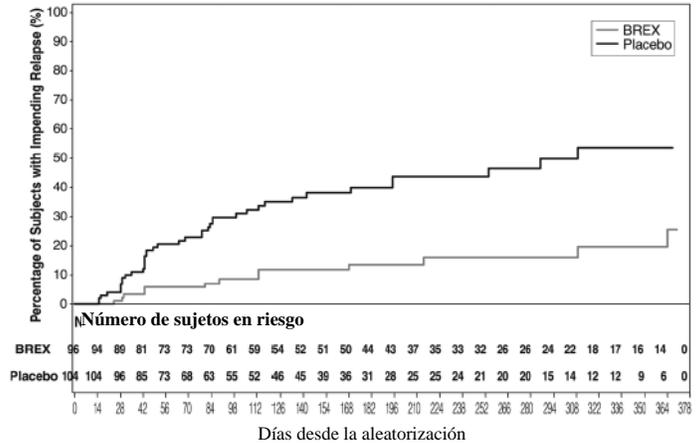
Se demostró la seguridad y eficacia de REXULTI® como tratamiento de mantenimiento en adultos con esquizofrenia de 18 a 65 años de edad, en la fase de mantenimiento de un ensayo de retiro aleatorizado (Estudio 331-10-232, de aquí en adelante denominado "Estudio 5"). Los pacientes fueron estabilizados durante por lo menos 12 semanas con 1 a 4 mg/día de REXULTI® (N=202). Después, en la fase de tratamiento doble ciego, fueron asignados aleatoriamente ya sea para continuar con REXULTI® en su dosis estable alcanzada (N=97) o para cambiar a placebo (N=105).

El parámetro primario de evaluación del Estudio 5 fue el tiempo desde la aleatorización hasta una recaída inminente durante la fase doble ciego, definida como: 1) calificación en el puntaje de la escala Clínica Global de mejoría ≥ 5 (mínimamente peor) y un aumento a un puntaje >4 en los ítems de desorganización conceptual, conducta alucinatoria, suspicacia, o contenido inusual del pensamiento en la escala PANSS, ya fuese con un aumento de ≥ 2 puntos en un ítem específico o un aumento de ≥ 4 puntos en los cuatro ítems combinados de la escala PANSS; 2) hospitalización debida a empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) conducta suicida actual, o 4) comportamiento violento o agresivo.

Un análisis preliminar pre-especificado demostró un tiempo mayor estadísticamente significativo hacia la recaída en pacientes asignados aleatoriamente al grupo de REXULTI®, en comparación a los pacientes tratados con placebo. El estudio fue terminado subsecuentemente de manera prematura debido a que se demostró una eficacia sostenida. La Figura 6 muestra las curvas de Kaplan-Meier de la proporción acumulada de pacientes con recaída durante la fase de tratamiento doble ciego, en los grupos de REXULTI® y de placebo. El parámetro secundario clave de evaluación, la

proporción de sujetos que cumplieron el criterio de recaída inminente, fue menor en forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con REXULTI® en comparación con el grupo placebo.

Figura 6: Estimación de Kaplan-Meier del porcentaje de recaída inminente en el Estudio 5.



Nota: Un total de 202 sujetos fueron aleatorizados. De ellos, un sujeto con placebo no tomó el producto medicinal en investigación y un sujeto con brexpiprazol no tuvo evaluaciones de eficacia posteriores a la aleatorización. Estos dos sujetos fueron excluidos del análisis de eficacia.

16 PRESENTACIÓN COMERCIAL, ALMACENAMIENTO Y MANEJO
16.1 Presentación comercial

Los comprimidos recubiertos de REXULTI® (brexpiprazol) tienen marcas en un lado y están disponibles en las siguientes concentraciones y configuraciones de empaque (véase Tabla 13):

Tabla 13: Configuración de empaquetado de los comprimidos recubiertos de REXULTI®

Concentración del Comprimido Recubierto	Color/Forma del Comprimido Recubierto	Marcas en el Comprimido Recubierto	Tamaño del Empaque	Código NDC
0.25 mg	café claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.25"	Caja con 7	59148-035-13
0.5 mg	naranja claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "0.5"	Caja con 7	59148-036-13
1 mg	amarillo claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "1"	Caja con 7, 10, 14 y 28	59148-037-13
2 mg	verde claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "2"	Caja con 14 y 28	59148-038-13
3 mg	púrpura claro redondo, convexo y biselado	"BRX" y "3"	Caja con 14 y 28	59148-039-13
4 mg	Blanco redondo, convexo y biselado	"BRX" y "4"	Caja con 14 y 28	59148-040-13

16.2 Almacenamiento

Almacenar los comprimidos recubiertos de REXULTI® en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.

17 INFORMACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente o al cuidador que lea la descripción para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

Pensamientos y conductas suicidas

Recomendar a los pacientes y cuidadores que estén pendientes de la aparición de tendencias suicidas, especialmente recién iniciado el tratamiento y cuando se aumente o disminuya la dosis e indicarles que reporten dichos síntomas a su profesional de la salud [véase el Recuadro de Advertencias y Precauciones (5.2)].

Dosis y administración

Informar a los pacientes que se puede tomar REXULTI® con o sin alimentos. Informar a los pacientes respecto a la importancia de seguir las instrucciones de escalación de la dosis [véase Dosis y Administración (2.1), (2.2)].

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Informar a los pacientes acerca de una reacción adversa potencialmente fatal, el síndrome neuroléptico maligno (SNM), el cual se ha reportado como asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos. Recomendar a los pacientes a que contacten a su profesional de la salud o a que acudan al servicio de urgencias si presentan signos o síntomas del SNM [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].

Discinesia tardía

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la discinesia tardía y recomendarles a que contacten a su profesional de la salud si ocurren estos movimientos anormales [véase Advertencias y Precauciones (5.5)].

Cambios metabólicos

Instruir a los pacientes sobre el riesgo de cambios metabólicos, cómo reconocer los síntomas de hipoglucemia y diabetes mellitus, así como la necesidad de vigilancia específica de los niveles de glucosa y lípidos en sangre y el peso corporal [véase Advertencias y Precauciones (5.6)].

Ludopatía y otras conductas compulsivas

Informar a los pacientes y a sus cuidadores de la posibilidad de que pueden experimentar impulsos compulsivos de comprar, deseos intensos de apostar, necesidades sexuales compulsivas, atracones y/u otros impulsos compulsivos así como la incapacidad de controlar dichos impulsos durante el tratamiento con REXULTI®. En algunos casos, mas no en todos, se ha reportado que estos impulsos desaparecen cuando se reduce o suspende la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.7)].

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Informar a los pacientes con una cuenta de leucocitos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducida por fármacos, que deben monitorear la biometría hemática completa durante el tratamiento con REXULTI® [véase Advertencias y Precauciones (5.8)].

Hipotensión ortostática y síncope

Informar a los pacientes sobre el riesgo de hipotensión ortostática y síncope, especialmente recién iniciado el tratamiento y a veces también al reiniciar el tratamiento o al aumentar la dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.9)].

Exposición al calor y deshidratación

Aconsejar a los pacientes en relación al cuidado apropiado para evitar el calor excesivo y la deshidratación [véase Advertencias y Precauciones (5.12)].

Interferencia con el desempeño cognitivo y motriz

Advertir a los pacientes sobre realizar actividades que requieran estar alertas mentalmente, tales como operar maquinaria peligrosa o manejar vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con

REXULTI® no afecta negativamente su capacidad para realizar dichas actividades [véase Advertencias y Precauciones (5.14)].

Medicamentos concomitantes

Aconsejar a los pacientes que informen a su profesional de la salud sobre cualquier cambio en su prescripción actual o la ingesta de medicamentos de venta libre, debido a que existe potencial de interacciones clínicamente significativas [véase Interacciones Medicamentosas (7.1)].

Embarazo

Informar a las pacientes que el uso de REXULTI® durante el tercer trimestre del embarazo puede causar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia en el recién nacido, y que deben notificar a su profesional de la salud si existe la sospecha o confirmación de un embarazo. Informar a las pacientes que existe un registro de la exposición al medicamento durante el embarazo, que vigila la evolución de los embarazos de mujeres expuestas a REXULTI® durante el mismo [véase Poblaciones Específicas (8.1)].

Fabricado en Japón por:

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Second Tokushima Factory, 224-18, Hiraishi Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima 771-0182, Japón

Para:

Lundbeck América Central, S. A.

Punta Pacífica – Torre de las Américas – Torre B Piso 6°

Ciudad de Panamá, República de Panamá

Empacado en Francia por:

Elaiapharm - Valbonne, 2881 route des Crêtes, ZI Les Bouillides Sophia

Antipolis, Valbonne, 06560 Francia

Aprobado en marzo del 2020.

Exclusivo Nicaragua: Código de Clasificación Química, Anatómica y Terapéutica (ATC)

N05AX16

REFERENCIAS:

1. FDA_Drug Label Information

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?sctid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850>

2. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. Neurohospitalist. 2011 Jan; 1(1):41-7.

3. Margetić B, Aukst-Margetić B. Neuroleptic malignant syndrome and its controversies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 May; 19(5):429-35.

4. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth. 2000 Jul; 85(1):129-35.