



Brexiprazol

Vía oral
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina I Venta bajo receta archivada.

FÓRMULAS

Brexil comprimidos recubiertos 1 mg: Cada comprimido recubierto contiene: **Brexiprazol** 1,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Lactosa monohidrato 47,40 mg; Almidón pregelatinizado 10,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 11,00 mg; Estearato de magnesio 0,60 mg; Alcohol polivinílico 1,168 mg; Dióxido de titanio 0,730 mg; Polietilenglicol 3000 0,590 mg; Talco 0,432 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,080 mg.

Brexil comprimidos recubiertos 2 mg: Cada comprimido recubierto contiene: **Brexiprazol** 2,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Lactosa monohidrato 46,40 mg; Almidón pregelatinizado 10,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 11,00 mg; Estearato de magnesio 0,60 mg; Alcohol polivinílico 1,156 mg; Dióxido de titanio 0,722 mg; Polietilenglicol 3000 0,584 mg; Talco 0,428 mg; Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492) 0,090 mg; Colorante azul indigo carmin laca aluminica (CI N° 73015) 0,020 mg.

Brexil comprimidos recubiertos 3 mg: Cada comprimido recubierto contiene: **Brexiprazol** 3,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Lactosa monohidrato 45,40 mg; Almidón pregelatinizado 10,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 11,00 mg; Estearato de magnesio 0,60 mg; Alcohol polivinílico 1,196 mg; Dióxido de titanio 0,747 mg; Polietilenglicol 3000 0,604 mg; Talco 0,443 mg; Óxido de hierro rojo (CI N° 77491) 0,010 mg.

Brexil comprimidos recubiertos 4 mg: Cada comprimido recubierto contiene: **Brexiprazol** 4,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 20,00 mg; Lactosa monohidrato 44,40 mg; Almidón pregelatinizado 10,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 11,00 mg; Estearato de magnesio 0,60 mg; Alcohol polivinílico 1,200 mg; Dióxido de titanio 0,750 mg; Polietilenglicol 3000 0,606 mg; Talco 0,444 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05AX16.

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Brexiprazol es un fármaco antipsicótico atípico. Se considera que la farmacología de Brexiprazol está mediada por una actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina, que combina una actividad agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5HT1A y en los dopaminérgicos D2, con actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos 5HT2A, con altas afinidades similares en todos estos receptores (Ki: 0,1 - 0,5 nM). Brexiprazol también muestra actividad antagonista en los receptores noradrenérgicos α1B/2C, con afinidad en el mismo intervalo Ki sub-nanomolar (Ki: 0,2 - 0,6 nM).

Farmacocinética:

Absorción

La absorción y la concentración plasmática máxima, se producen dentro de las 4 horas posteriores a la administración de una dosis única de Brexiprazol; la biodisponibilidad oral absoluta del comprimido, es del 95,1 %. Las concentraciones de equilibrio de Brexiprazol se alcanzan dentro de los 10 a 12 días posteriores a la administración. La administración de un comprimido de Brexiprazol de 4 mg con una comida rica en grasas estándar, no afectó significativamente a la Cmx o al ABC de Brexiprazol. Después de la administración única y múltiple una vez al día, la exposición a Brexiprazol (Cmx y ABC) aumenta en proporción a la dosis administrada. Basándose en estudios in vivo, Brexiprazol no es sustrato ni inhibidor de los transportadores de salída, como la glicoproteína P (P-gp) de Resistencia a Múltiples Fármacos (RMF) 1 y del transportador de proteínas de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Distribución

El volumen de distribución de Brexiprazol, luego de su administración intravenosa, es elevado (1,56 ± 0,418 [Kg], lo cual indica una distribución extravascular. La unión a proteínas plasmáticas de Brexiprazol es de más del 99%, en particular a la albúmina y la glucoproteína ácida-α1, y su unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática. En base a resultados de estudios in vitro, la unión de Brexiprazol a las proteínas no se ve afectada por warfarina, diazepam ni por digtioxina.

Metabolización

En base a estudios de metabolismo in vitro, utilizando citocromo P450 recombinante humano, se demostró que el metabolismo del Brexiprazol está mediado principalmente por CYP3A4 y CYP2D6, lo que conduce a la formación de metabolitos oxidativos. Basado en datos in vitro, Brexiprazol mostró poca o ninguna inhibición de otras isoenzimas del CYP450. In vivo, el metabolismo del Brexiprazol está mediado principalmente por CYP3A4 y CYP2D6, lo que conduce a la formación de metabolitos oxidativos habiendo solo un metabolito, el DM-3411, presente en plasma con más del 10 % de exposición al plasma. En estado de equilibrio, el metabolito DM-3411, representa el 23,1% a 47,7% de la exposición a Brexiprazol (ABC) en plasma. Estudios preclínicos in vivo, demostraron que exposiciones relevantes de Brexiprazol en plasma, la exposición del metabolito DM-3411 en cerebro, estuvo por debajo del límite de detección, por lo que se considera que el DM-3411 no contribuye a los efectos de Brexiprazol.

Eliminación

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

Linealidad:

La farmacocinética de Brexiprazol es proporcional a la dosis e invariable en el tiempo, después de una dosis única (0,2 mg a 8 mg) y de dosis repetidas (0,5 mg a 4 mg), una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Resultados de un estudio sobre seguridad, tolerabilidad y cinética, la farmacocinética de la administración oral de Brexiprazol, una vez al día (hasta 3 mg/día durante 14 días), como tratamiento complementario en pacientes de edad avanzada (70 a 85 años), con trastorno depresivo mayor, era comparable con la observada en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor. Después de la administración de dosis únicas de Brexiprazol (2 mg), los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), mostraron una exposición sistémica similar de Brexiprazol (Cmx y ABC), en comparación con los sujetos adultos (18 - 45 años de edad). Los fármacos antipsicóticos incrementan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia. El uso de Brexiprazol para el tratamiento en pacientes con psicosis relacionada con la demencia, no ha sido aprobado.

Género

Se identificó que la farmacocinética de Brexiprazol, es estadísticamente significativa según el género. Se observó que el ABC de Brexiprazol en mujeres, fue un 25% mayor que en los varones.

Raza

Aunque no se realizó un estudio farmacocinético específico, la evaluación farmacocinética de la población, no reveló ninguna evidencia de diferencias clínicamente significativas relacionadas con la raza en la cinética del Brexiprazol.

Genotipo CYP2D6

La evaluación farmacocinética poblacional muestra que los sujetos metabolizadores lentos del CYP2D6, tienen un 47% más de exposición al Brexiprazol, en comparación con los sujetos metabolizadores rápidos.

Tabaismo

En base a estudios que utilizan enzimas hepáticas humanas in vitro, Brexiprazol no es un sustrato de CYP1A2; por lo tanto, el fumar, no debe tener efectos sobre la cinética del Brexiprazol.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min), el ABC de Brexiprazol 3 mg administrado por vía oral en dosis única, en comparación con sujetos sanos (a la misma dosificación), se incrementó en un 68%, mientras que no se observaron cambios en la Cmx. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina <60 ml/min), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez por día, para pacientes con trastornos depresivos mayores y de 3 mg una vez al día, para pacientes con esquizofrenia.

Insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa (clases A, B y C de Child-Pugh), el ABC de Brexiprazol 2 mg administrado por vía oral en dosis única, en comparación con sujetos sanos (a la misma dosificación), se incrementó en 24% en la insuficiencia hepática leve, aumentó un 60% en la insuficiencia hepática moderada, y no se observaron cambios en la insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (clase B y C de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez por día, para pacientes con trastornos depresivos mayores, y de 3 mg una vez al día, para pacientes con esquizofrenia.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brexiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posologia

Tratamiento de la Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada es de 1 mg de Brexiprazol, una vez al día, en los días 1 a 4. En base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, la dosis de Brexiprazol se puede incrementar a 2 mg una vez al día, del día 5 al día 7 y luego, a 4 mg en el día 8. El rango de dosis recomendada es de 2 a 4 mg, una vez al día. **Dosis máxima:** La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Tratamiento complementario de Trastornos Depresivos Mayores: La dosis inicial recomendada, como tratamiento complementario, es de 0,5 mg ó 1 mg de Brexiprazol, una vez al día por vía oral, con o sin comida. Ajustar la dosis a 1 mg una vez al día, y luego, a la dosis objetivo de 2 mg una vez al día. El incremento de la dosis debería realizarse a intervalos semanales, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. **Dosis máxima:** La dosis diaria máxima recomendada es de 3 mg.

Se recomienda realizar una evaluación periódica del paciente para determinar la necesidad de continuar administrando el medicamento o la dosis adecuada para el tratamiento.

Cambio de otro antipsicótico a Brexiprazol: Al cambiar desde otros antipsicóticos a Brexiprazol, se debe considerar el ajuste de dosis cruzado gradual, con una interrupción gradual del tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con Brexiprazol.

Cambio a otros antipsicóticos después de recibir Brexiprazol: Al cambiar a otros antipsicóticos desde Brexiprazol, no se necesita un ajuste de dosis cruzado gradual, y el nuevo antipsicótico puede iniciarse a su dosis más baja mientras que el tratamiento con Brexiprazol se discontinúa. Se debe considerar que la concentración plasmática de Brexiprazol disminuirá gradualmente y se eliminará por completo en 1 a 2 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brexiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 65 años o mayores. No es posible recomendar una dosis mínima eficaz/segura en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (clearance de creatinina <60 ml/min), la dosis máxima recomendada de Brexiprazol, es de 2 mg una vez al día, para pacientes con trastornos depresivos mayores, y de 3 mg una vez al día, para pacientes con esquizofrenia.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (puntaje ≥7 de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es de 2 mg una vez al día, para pacientes con trastornos depresivos mayores, y de 3 mg una vez al día, para pacientes con esquizofrenia.

Metabolizadores lentos de CYP2D6

Se requieren modificaciones de la dosis hasta la mitad de las dosis recomendadas para los pacientes con un metabolismo lento conocido del CYP2D6. Se requieren modificaciones posológicas adicionales hasta un cuarto de la dosis recomendada, para los metabolizadores lentos del CYP2D6 conocidos, mientras se toman inhibidores potentes o moderados del CYP3A4.

Ajustes de dosis debido a interacciones medicamentosas

Se deben realizar ajustes de dosis en pacientes quienes tomen concomitantemente inhibidores o inductores fuertes del CYP3A4 o inhibidores fuertes del CYP2D6. Si se suspenden los inhibidores o inductores del CYP3A4 o los inhibidores del CYP2D6, puede ser necesario reemplazar la dosis original. En caso de reacciones adversas, a pesar de los ajustes de dosis de Brexiprazol, se deberá reevaluar la necesidad del uso concomitante de **Brexil** e inhibidores del CYP2D6 o CYP3A4.

La siguiente tabla muestra los ajustes a la dosis de **Brexil** en pacientes metabolizadores lentos del CYP2D6 y quienes reciben concomitantemente inhibidores del CYP:

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

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

Pacientes que toman inductores del CYP3A4

Si Brexiprazol se usa concomitantemente con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), cuando se ha establecido a un paciente con Brexiprazol, es necesario aumentar la dosis diaria de Brexiprazol al doble durante 1 o 2 semanas. A partir de entonces, y en función de la respuesta clínica, y si fuese necesario, esta se puede incrementar hasta un máximo del triple de la dosis diaria recomendada. La dosis diaria no debe superar los 12 mg cuando Brexiprazol se utilice de modo concomitante con inductores potentes de la CYP3A4. Se recomienda dividir la dosis de Brexiprazol en dos tomas diarias, ya que la administración de una sola toma al día, podría resultar en concentraciones pico elevadas.

Los inductores de CYP3A4 ejercen su efecto de una manera dependiente del tiempo y se pueden necesitar al menos 2 semanas para alcanzar el efecto máximo después de su introducción. Por el contrario, al suspender el tratamiento de un inductor del CYP3A4, puede tardar al menos 2 semanas en disminuir.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Brexiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de información.

Forma de administración

Los comprimidos de **Brexil** se administran por vía oral, una vez al día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Brexiprazol o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La mejoría clínica del paciente, durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar de varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

Pensamientos y conducta suicida

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las enfermedades psíquicas y trastornos del estado de ánimo, y en algunos casos, se ha notificado poco después del inicio o el cambio del tratamiento antipsicótico, incluido el tratamiento con Brexiprazol. El tratamiento antipsicótico debe ir acompañado de una estrecha supervisión en pacientes de alto riesgo.

Trastornos cardiovasculares

Brexiprazol no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/cardiopatía isquémica clínicamente significativa, ya que se excluyó de los ensayos clínicos a dichos pacientes. Brexiprazol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular, afecciones que predispongan a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión (incluyendo acelerado o maligna).

Prolongación del intervalo QT

Los efectos de Brexiprazol sobre el intervalo QT se evaluaron en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. En el análisis general, Brexiprazol no prolongó el intervalo QTc hasta un grado clínicamente relevante después de dosis terapéuticas y supra-terapéuticas (4 mg/día o 12 mg/día), y no se ha observado ninguna correlación entre las concentraciones de Brexiprazol y la prolongación de QTc. El análisis de subgrupos del ensayo de QTc, sugirió que la prolongación del QTc era mayor en mujeres que en hombres.

En pacientes tratados con antipsicóticos se puede desarrollar una prolongación del intervalo QT. En ensayos clínicos, únicamente se han notificado algunas prolongaciones del intervalo QT no graves con Brexiprazol.

Se debe tener precaución cuando se prescribe Brexiprazol a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, desequilibrio electrolítico o uso concomitante con otros medicamentos que se cree prolongan el intervalo QT.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Brexiprazol, y adoptar medidas preventivas.

Las reacciones adversas relacionadas con la hipotensión ortostática, pueden incluir, mareos, aturdimiento y taquicardia. En general, estos riesgos son mayores al comienzo del tratamiento con antipsicóticos y durante el aumento gradual de la dosis.

Se debe controlar a los pacientes con mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas (por ejemplo, pacientes de edad avanzada) o con mayor riesgo de desarrollar complicaciones por hipotensión, que incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, en tratamiento con medicamentos antihipertensivos, con antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o anomalías de la conducción) o antecedentes de enfermedad cerebrovascular. En dichos pacientes, se debe considerar una dosis de inicio más baja y un ajuste de la dosis más lento, y deben vigilarse los signos vitales ortostáticos.

No se ha evaluado el uso de Brexiprazol en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable, ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

Se ha informado de un complejo de síntomas potencialmente mortal denominado Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM), asociado al tratamiento antipsicótico, incluido Brexiprazol. Las





manifestaciones clínicas del SNM son: Hiperpírexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir el aumento de la creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rhabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente presenta signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento con Brexpiprazol se debe interrumpir inmediatamente.

Síntomas extrapiramidales

Los síntomas extrapiramidales (incluida la distonía aguda), son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. Utilizar Brexpiprazol con precaución en pacientes con antecedentes conocidos de síntomas extrapiramidales.

Disquisesia tardía

En pacientes tratados con antipsicóticos se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes es probable que desarrollen el síndrome. Si aparecen signos y síntomas de disquisesia tardía en un paciente en tratamiento con Brexpiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso pueden surgir después de la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas cerebrovasculares

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

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia

Brexpiprazol no se ha estudiado en esta población de pacientes y no se recomienda para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con demencia debido al aumento del riesgo de mortalidad general.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a complicaciones graves, están la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes.

Los pacientes tratados con cualquier antipsicótico, incluido Brexpiprazol, deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). La glucemia en ayunas debe evaluarse antes o poco después del inicio del tratamiento antipsicótico. Durante el tratamiento a largo plazo, las concentraciones plasmáticas de glucosa se deben supervisar regularmente para determinar el empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de peso y dislipemia

Se ha relacionado a los antipsicóticos, incluido Brexpiprazol, con cambios metabólicos, que incluyen aumento de peso y dislipidemia. Se ha observado una mayor frecuencia de aumento de peso con una mayor duración del tratamiento con Brexpiprazol. Al comienzo del tratamiento, se debe evaluar el perfil lipídico. Se recomienda el control del peso y el perfil lipídico, al inicio y durante el tratamiento.

Caidas

Los antipsicóticos, incluido Brexpiprazol, pueden provocar somnolencia, hipotensión ortostática e inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas, y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Pacientes que presenten enfermedades o que tomen medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se debe realizar una evaluación de riesgos de caídas antes de iniciar el tratamiento con Brexpiprazol y de forma periódica a pacientes quienes son tratados en forma crónica.

Crisis convulsivas

Brexpiprazol, como otros antipsicóticos, se debe utilizar con precaución en pacientes que tienen antecedentes de trastorno convulsivo u otras afecciones que reducen potencialmente el umbral convulsivo. Se han notificado casos de convulsiones durante el tratamiento con Brexpiprazol.

Regulación de la temperatura corporal

Los antipsicóticos pueden alterar la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Se debe administrar Brexpiprazol con precaución a pacientes que experimentaran condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal, por ejemplo, en casos de ejercicio físico extenuante, exposición al calor extremo, aquellos quienes reciban medicación concomitante con actividad anticolinérgica o causa de deshidratación.

Disfagia

Se ha asociado dismotilidad esofágica y aspiración, al uso de antipsicóticos. Brexpiprazol se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastornos del control de impulsos

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

Los pacientes con antecedentes de trastornos previos del control de los impulsos, pueden tener un mayor riesgo y deben ser supervisados cuidadosamente. Dado que es probable que los pacientes no reconozcan dichos comportamientos como anormales, es importante que el médico prescriptor indague específicamente a los pacientes o sus cuidadores, si han desarrollado trastornos de control de los impulsos u otros comportamientos compulsivos, o si estos han aumentado durante el tratamiento con Brexpiprazol.

Se debe hacer hincapié en que los síntomas de control de impulsos, pueden estar asociados a la enfermedad subyacente; sin embargo, en algunos casos, se notificó que los impulsos se detuvieron cuando se redujo la dosis o se suspendió el tratamiento. Estos comportamientos compulsivos, pueden provocar daño al paciente u a otras personas si no son identificados correctamente. Se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento si el paciente presenta estos impulsos bajo el tratamiento con Brexpiprazol.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Durante el tratamiento con antipsicóticos se han notificado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (lo que incluye casos mortales). Los posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen cifras bajas preexistentes de glóbulos blancos (leucocitos) y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con cifras bajas preexistentes de leucocitos o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, se les debe realizar un hemograma completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento e interrumpir el tratamiento con Brexpiprazol al primer signo de disminución de leucocitos, en ausencia de otros factores causales. A los pacientes con neutropenia se les debe supervisar cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y se les dará tratamiento apropiado y oportuno si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1,000/mm3), deben interrumpir el tratamiento con Brexpiprazol y se les debe hacer seguimiento de la cifra de leucocitos hasta su recuperación.

Prolactina

Brexpiprazol puede elevar las concentraciones de prolactina. Las elevaciones asociadas al tratamiento con Brexpiprazol son generalmente leves y pueden disminuir durante la administración; sin embargo, en algunos casos poco frecuentes, el efecto puede persistir durante el tratamiento.

Contenido de lactosa de los comprimidos recubiertos

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Farmacovigilancia: Brexil se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo de acuerdo a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Interacciones medicamentosas:

Brexpiprazol se metaboliza predominantemente por CYP3A4 y CYP2D6.

Posibilidad que otros medicamentos afecten Brexpiprazol

Inhibidores del CYP3A4:

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

Inductores del CYP3A4:

La administración concomitante de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de 4 mg de Brexpiprazol por vía oral, dio como resultado una disminución aproximada del 31% y del 73% en la C_{max} y el ABC del Brexpiprazol, respectivamente. Si Brexpiprazol se usa de modo concomitante con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), los requisitos de dosis diaria total de Brexpiprazol aumentan aproximadamente por un factor de tres veces la dosis diaria recomendada. La pauta posológica de una sola toma al día, mientras se estén administrando los inductores de CYP3A4, provoca una gran fluctuación entre la concentración máxima y la mínima; por lo tanto, es preferible dividir la dosis en dos tomas diarias.

Inductores del CYP2D6:

La administración concomitante de una dosis única de 2 mg de Brexpiprazol por vía oral con quinidina (324 mg/día durante 7 días), un inhibidor potente de CYP2D6, aumentó el ABC de Brexpiprazol en un 94% y no hubo cambios en la C_{max}. En base a resultados de los estudios de interacción, se recomienda ajustar la dosis de Brexpiprazol a la mitad de la dosis, cuando se administra de modo concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 (quinidina, procleritina y fluoxetina). Según las estimaciones del análisis farmacocinético de la población, se espera que los metabolizadores rápidos de CYP2D6 que reciben tanto inhibidores de CYP3A4 como de CYP2D6 o los metabolizadores lentos de CYP2D6 que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, tengan un aumento de aproximadamente 4 a 5 veces en las concentraciones de Brexpiprazol y se recomienda el ajuste de la dosis a una cuarta parte de la dosis para estos sujetos.

Posibilidad que Brexpiprazol afecte a otros medicamentos

Según resultados de estudios *in vitro*, es poco probable que el Brexpiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. Brexpiprazol no afecta la absorción de medicamentos que son sustratos del transportador de proteínas de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y del transportador de glicoproteína P (P-gp).

Se debe tener precaución si se administra Brexpiprazol concomitantemente con medicamentos que causan la prolongación del intervalo QT o un desequilibrio electrolítico.

Si Brexpiprazol se administra concomitantemente con medicamentos que se sabe que aumentan la creatina fosfoquinasa (CPK), se debe considerar el posible efecto aditivo con el aumento de CPK inducido por el Brexpiprazol.

Interacciones farmacodinámicas

Actualmente no se dispone de información sobre interacciones farmacodinámicas de Brexpiprazol. Se debe tener precaución cuando se prescriba con otros medicamentos. Debido a los

efectos primarios del Brexpiprazol en el sistema nervioso central (SNC), se debe tener precaución cuando se administre Brexpiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con reacciones adversas superpuestas, como la sedación.

Embarazo

Los datos sobre el uso de Brexpiprazol en mujeres embarazadas, son limitados o escasos.

Estudios en animales, han demostrado toxicidad reproductiva.

No está recomendado el uso de Brexpiprazol durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil, que no estén utilizando medidas anticonceptivas.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos, incluido Brexpiprazol, durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de sufrir reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación. En consecuencia, se debe supervisar cuidadosamente a los recién nacidos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de Brexpiprazol o sus metabolitos, en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales, han demostrado la excreción de Brexpiprazol o de sus metabolitos en la leche de ratas. No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Brexpiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Brexpiprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es mínima o moderada; debido al potencial efecto sobre el sistema nervioso central, puede causar sedación y mareos, que son reacciones adversas comunes de Brexpiprazol.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad observadas en el tratamiento de la Esquizofrenia

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con Brexpiprazol son: acatisia y aumento de peso.

Las reacciones adversas se listan por órganos y sistemas, y según la incidencia, se las clasifica de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raras (<1/10,000) y frecuencia no conocida.

Órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmune		Exantema	Angioedema, urticaria, hinchazón de la cara	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Aumento de peso		
Trastornos psiquiátricos		Intento de suicidio, ideación suicida		Trastorno asociado al juego, comportamiento compulsivo, atracón, compra compulsiva, comportamiento sexual compulsivo.
Trastornos del sistema nervioso		Acatisia, mareos, temblor, sedación	Parkinsonismo	Convulsiones, síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Trastornos cardíacos				Prolongación del QT en el electrocardiograma
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), hipotensión ortostática.	
Trastornos respiratorios			Tos	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náuseas, dolor de abdomen superior	Caries dentales, flatulencias	
Trastornos musculoesqueléticos		Dolor de espalda, dolor en extremidades	Mialgias	Rabdomiólisis
Trastornos del embarazo, puerperio o perinatales				Síndrome neonatal de retro del fármaco
Alteraciones del laboratorio	Aumento de prolactina en sangre	Aumento de la CPK en sangre	Aumento de triglicéridos y de las enzimas hepáticas en sangre	

Resumen del perfil de seguridad observadas en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento.

Trastornos generales: Fatiga.

Infecciones: Nasofaringitis.

Alteraciones de laboratorio: Disminución del cortisol en sangre.

Alteraciones del metabolismo y nutrición: Aumento del apetito, aumento de peso.

Trastornos del sistema nervioso: Acatisia, cefalea, somnolencia, temblor, mareos.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, agitación.

Otras reacciones adversas infrecuentes observadas en el tratamiento de la Esquizofrenia y en el Trastorno Depresivo Mayor

Trastornos oculares: Visión borrosa.

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

Infecciones: Infección urinaria.

Alteraciones de laboratorio: Aumento de la prolactina en sangre.

Trastornos musculoesqueléticos: Mialgia.

Trastornos psiquiátricos: Sueños anormales, insomnio.

Trastornos de la piel: Hiperhidrosis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: La experiencia de sobredosis con Brexpiprazol, en estudios clínicos, es limitada.

Tratamiento: El lavado gástrico y el tratamiento con un emético, pueden ser útiles inmediatamente después de una sobredosis. Se debe obtener un electrocardiograma en caso de sobredosis y, si hay una prolongación del intervalo QT, se debe instituir una monitorización cardíaca. De lo contrario, el tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en el tratamiento de apoyo, en mantener una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas, y en el manejo de los síntomas. La supervisión médica estrecha y la monitorización deben continuar hasta que el paciente se recupere. El carbón activado y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados por vía oral una hora después de la ingesta de una dosis de 2 mg de Brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y el ABC de Brexpiprazol aproximadamente en un 5% a 23% y en un 31% a 39%, respectivamente; sin embargo, no hay suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con Brexpiprazol. Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con Brexpiprazol, es poco probable que la hemodiálisis sea útil en el tratamiento de la sobredosis, ya que el Brexpiprazol está altamente unido a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Brexil comprimidos recubiertos 1 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Brexil comprimidos recubiertos 2 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Brexil comprimidos recubiertos 3 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Brexil comprimidos recubiertos 4 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Álvaro Barros 1113, Luis Guillón, B1838CMC, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Eugenia Belgiorio - Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 60.354.

Siegfried S.A. Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.

Información a profesionales y usuarios: 0810-333-5431

www.siegfried.com.ar

Fecha de última revisión: Abril 2025.

3025201840 AS1732
0625 133/L438

