Brexan 0,5/1/2/3/4

Brexpiprazol
0,5/1/2/3/4 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:
Brexan 0,5:
Cada comprimido recubierto contiene:
Brexpiprazol 0,5 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico amarillo (CI 77492), óxido férrico negro (CI 77499), c.s.p. 1 comprimido.
Brexan 1:
Cada comprimido recubierto contiene:
Brexpiprazol 1 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, c.s.p. 1 comprimido.
Brexan 2:
Cada comprimido recubierto contiene:
Brexpiprazol 2 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.
Brexan 3:
Cada comprimido recubierto contiene:
Brexpiprazol 3 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico amarillo (CI 77492), óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.
Brexan 4:
Cada comprimido recubierto contiene:
Brexpiprazol 4 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, Cellactose 80 (lactosa monohidrato + polvo de celulosa), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, hidroxipropilmetilcelulosa 3 cp, dióxido de titanio, polietilenglicol 400, polisorbato 80, óxido férrico amarillo (CI 77492), óxido férrico rojo (CI 77491), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Antipsicótico (Código ATC: N05AX16).

INDICACIONES:
Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV), como terapia adyuvante con antidepresivos, en adultos.
Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adolescentes a partir de 13 años y en adultos.
Tratamiento de la agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.
Limitaciones de uso: no debe usarse como tratamiento de 'uso según necesidad' para la agitación que puede ocurrir con la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA
Mecanismo de acción
El mecanismo de acción de brexpiprazol es desconocido. Sin embargo, la eficacia de brexpiprazol podría estar mediada a través de la combinación de la actividad agonista parcial en los receptores centrales dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 1 (5-HT_{1A}) junto con la actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT_{2A}).
FARMACODINAMIA:
Brexpiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y de los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3. Actúa además como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7 y de los receptores noradrenérgicos α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} y α_{2C}. Brexpiprazol también muestra afinidad por los receptores de histamina H_1 y por los receptores muscarínicos M_1.
Efecto en el intervalo QTc: brexpiprazol no prolonga el intervalo QTc, de manera clínicamente relevante, con dosis 3 veces superior a la dosis máxima recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia, y 4 veces superior para el tratamiento del trastorno depresivo mayor como terapia adyuvante con antidepresivos o agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.
FARMACOCINETICA:
Absorción: tras la administración de una única dosis por vía oral, la C_{max} se alcanza 4 horas después de la toma. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 95%.
Las concentraciones de brexpiprazol en estado estacionario se alcanzaron dentro de los 10 a 12 días posteriores al inicio del tratamiento.
La toma conjunta de una dosis de 4 mg con una dieta rica en grasas, no tiene efecto sobre la C_{max} ni el ABC.
Distribución: el volumen de distribución luego de la administración intravenosa es de 1,56 ± 0,42 litros/kg, el cual indica una distribución extravascular. Brexpiprazol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99%), a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida α_1, y su unión a las proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática.
Metabolismo: en estudios *in vitro,* utilizando citocromo P450 humano recombinante (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que brexpiprazol es metabolizado vía CYP3A4 y CYP2D6.
In vivo brexpiprazol es metabolizado vía CYP3A4 y CYP2D6.
Eliminación: luego de la administración de una única dosis de [^{14}C] brexpiprazol, aproximadamente un 25% y un 46% fue recuperado en orina y en heces, respectivamente. Alrededor de un 1% de la dosis administrada se excreta sin cambios por orina, y un 14% por heces. El clearance oral aparente luego de una única toma de brexpiprazol es de 19,8 (±11,4) ml/hora/kg.
Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min), tras una única dosis oral de 3 mg de brexpiprazol, el ABC se incrementó en un 68% en comparación al de los pacientes sanos, mientras que el C_{max} no se modificó.
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, luego de una única dosis oral de 2 mg de brexpiprazol, el ABC se incrementó un 24% y un 60%, en comparación con pacientes sanos, mientras que no hubo modificación en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Género: en un estudio farmacocinético se observó que el ABC de brexpiprazol en mujeres fue aproximadamente un 25% mayor que en hombres.
Pacientes de edad avanzada: luego de la administración de una única dosis de 2 mg de brexpiprazol a pacientes mayores de 65 años, se observó una C_{max} y un ABC similar al de pacientes adultos (18 años a 45 años de edad).
Debido a que los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, el uso de brexpiprazol no está recomendado.
Población pediátrica: en un estudio farmacocinético de dosis múltiples en 43 pacientes de 13 a 17 años, se observó que la C_{max} y el ABC de brexpiprazol en estos pacientes fueron comparables a los de pacientes adultos en todo el rango de dosis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:
- Tratamiento del trastorno depresivo mayor como terapia adyuvante con antidepresivos, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 0,5 a 1 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, se puede aumentar la dosis en intervalos semanales, a 1 mg/día, y luego, a 2 mg/día.
La dosis máxima recomendada es de 3 mg/día.
Se debe realizar periódicamente una evaluación para determinar la necesidad de continuar administrando el medicamento o la dosis adecuada para el tratamiento.
- Tratamiento de la esquizofrenia:
Adultos:
La dosis inicial recomendada es de 1 mg/día, desde el 1° al 4° día, incrementándose a 2 mg/día desde el 5° hasta el 7° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, al 8° día, la dosis podría incrementarse a 4 mg/día.
El rango de dosis recomendado es de 2 a 4 mg/día.
Adolescentes de 13 a 17 años:
La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg/día, desde el 1° al 4° día, incrementándose a 1 mg/día desde el 5° hasta el 7° día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, al 8° día, la dosis podría incrementarse a 2 mg/día.
El rango de dosis recomendado es de 2 a 4 mg/día.
La dosis máxima recomendada es de 4 mg/día.
- Tratamiento de la agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer:
La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg/día, desde el 1° al 7° día, incrementándose a 1 mg/día desde el 8° hasta el 14° día, y a 2 mg/día a partir del 15° día.
La dosis recomendada es de 2 mg/día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente y, luego de al menos 14 días de tratamiento, la dosis podría incrementarse a la dosis máxima recomendada de 3 mg/día.
Situaciones posológicas particulares:
Insuficiencia hepática: la dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa es de 2 mg/día en pacientes con trastorno depresivo mayor o con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, y de 3 mg/día en pacientes con esquizofrenia.
Insuficiencia renal: la dosis máxima recomendada en pacientes con Clcr < 60 ml/minuto, es de 2 mg/día en pacientes con trastorno depresivo mayor o con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, y de 3 mg/día en pacientes con esquizofrenia.
Metabolizadores lentos de CYP2D6:
- En pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6: se debe administrar la mitad de la dosis recomendada de brexpiprazol.
- En pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6, y que reciben un tratamiento con inhibidores moderados/fuertes de CYP3A4: se debe administrar un cuarto de la dosis recomendada de brexpiprazol.
En caso de discontinuar la droga concomitante, la dosis de brexpiprazol debe ajustarse al nivel original.
Pacientes que están siendo tratados con inhibidores de CYP2D6 y/o con inhibidores de CYP3A4:
- con inhibidores fuertes de CYP2D6, se debe administrar la mitad de la dosis recomendada de brexpiprazol.

- *con inhibidores fuertes de CYP3A4,* se debe administrar la mitad de la dosis recomendada de brexpiprazol.
- *con inhibidores moderados/fuertes de CYP2D6 junto con inhibidores moderados/fuertes de CYP3A4,* se debe administrar un cuarto de la dosis recomendada de brexpiprazol.

En caso de discontinuar la droga concomitante, la dosis de brexpiprazol debe ajustarse al nivel original.

Pacientes que están siendo tratados con inductores de CYP3A4: se debe ajustar la dosis recomendada de brexpiprazol al doble, durante un período de 1 a 2 semanas.

En caso de discontinuar el inductor CYP3A4 concomitante, la dosis de brexpiprazol debe reducirse al nivel original en 1 o 2 semanas.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a brexpiprazol o a cualquiera de los componentes del producto. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir rash cutáneo, hinchazón de la cara, urticaria y anafilaxis.

ADVERTENCIAS:

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: un análisis de 17 estudios clínicos controlados con placebo (duración promedio = 10 semanas) en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia reveló un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5% en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita), e infecciones (neumonía). Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de los pacientes con psicosis asociada a la demencia sin agitación, debida a la enfermedad de Alzheimer.

Ideación y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes: en estudios clínicos controlados con antidepresivos (ISRS y de otras clases) en pacientes adultos (aprox. 77.000) y pediátricos (aprox. 4.400) se ha observado que la incidencia de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en pacientes jóvenes (24 años o menores) tratados con antidepresivos, comparado con el grupo placebo.

En estudios realizados en pacientes pediátricos no se reportaron casos de suicidios.

El análisis de estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) mostró que dichas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. En cambio, en adultos mayores de 24 años no se observó un incremento de dicho riesgo y en pacientes mayores de 65 años se observó una reducción del mismo, en comparación con el grupo placebo. Se desconoce si el riesgo de ideación y comportamiento suicida, en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes, aumenta durante el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento (más de 4 meses de duración). Sin embargo, estudios clínicos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Pacientes tratados con antidepresivos, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deben ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, inclusive la posibilidad de suspender la medicación, en aquellos pacientes cuya depresión ha empeorado o que estén experimentando tendencias suicidas o síntomas potencialmente precursores de empeoramiento de la depresión o de tendencias suicidas emergentes, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Reacciones adversas cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: en estudios clínicos controlados con placebo de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento con respecto al grupo placebo en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.

Brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de los pacientes con psicosis asociada a la demencia sin agitación, debida a la enfermedad de Alzheimer.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo brexpiprazol, se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. Las manifestaciones clínicas del SNM, incluyen: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (tensión arterial y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), y falla renal aguda.

En caso de que ocurra SNM se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con brexpiprazol y realizar un tratamiento sintomático intensivo y un monitoreo médico.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento con un antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, a dosis bajas o luego de la discontinuación del tratamiento.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

Los antipsicóticos por sí mismos, pueden disminuir los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

La prescripción de brexpiprazol debe tender a minimizar el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con brexpiprazol, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con brexpiprazol, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos:

- *Hiperglucemia y diabetes mellitus:* en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo brexpiprazol, se han reportado hiperglucemia y diabetes mellitus, y en algunos casos coma hiperosmolar y muerte asociados a una cetoacidosis diabética. Se debe controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo en pacientes que reciben tratamientos a largo plazo.

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 semanas, en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor o esquizofrenia, se observó que los cambios en los niveles de glucosa en ayunas (de normal a alta y de límite a alta) fueron similares en pacientes tratados con brexpiprazol respecto al grupo placebo.

En estudios abiertos a largo plazo en pacientes con depresión, 5% de los pacientes con un nivel inicial de glucosa en ayunas normal presentaron un cambio a un nivel alto durante el tratamiento con brexpiprazol más un antidepresivo; 25% de los pacientes con un nivel límite de glucosa en ayunas presentaron cambios a un nivel alto. Si se los combina, 9% de los pacientes cuyos niveles de glucosa iniciales eran normales o estaban al límite presentaron cambios a niveles de glucosa en ayunas altos durante los estudios a largo plazo. En estudios abiertos a largo plazo en pacientes con esquizofrenia, 8% de los pacientes con niveles iniciales de glucosa en ayunas normales presentaron un cambio a niveles altos mientras tomaban brexpiprazol; 17% de los pacientes cuyos niveles de glucosa en ayunas estaban al límite presentaron cambios a niveles altos. Si se los combina, 10% de los pacientes cuyos niveles de glucosa en ayunas eran normales o estaban al límite presentaron cambios a niveles altos de glucosa en ayunas durante los estudios a largo plazo.

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 12 semanas en pacientes con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, se observó que los cambios en los niveles de glucosa en ayunas (de normal a alta y de alterada a alta), fueron similares en pacientes tratados con brexpiprazol, con respecto al grupo placebo.

Dislipidemia: se han observado alteraciones en los niveles lipídicos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 semanas, en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor tratados con brexpiprazol, los cambios en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, fueron similares con respecto al grupo placebo. En los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos normales tratados con brexpiprazol, se observó un aumento de los triglicéridos a niveles altos en el 13% de los pacientes, vs. el 6% del grupo placebo, y a niveles muy altos en el 0,7% de los pacientes vs. el 0% del grupo placebo.

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

En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 6 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con brexpiprazol, los cambios en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, fueron similares con respecto al grupo placebo. De los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos normales tratados con brexpiprazol, se observó un aumento de los triglicéridos a niveles altos, en el 10% de los pacientes, vs. el 6% del grupo placebo, y a niveles muy altos en el 0,4% de los pacientes vs. el 0% del grupo placebo.

En los estudios abiertos a largo plazo en pacientes con esquizofrenia, se informaron cambios en los niveles iniciales de colesterol en ayunas de normales a altos en 6% (colesterol total) y 2% (co-

lesterol LDL) de los pacientes, y se informaron cambios en los niveles iniciales de normales a bajos en 17% (colesterol HDL) de los pacientes que tomaban brexpiprazol. De los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos normales, 13% presentaron cambios a niveles altos y 0,4% presentaron cambios a niveles de triglicéridos muy altos. Si se los combina, 0,6% de los pacientes con niveles normales o al límite de triglicéridos en ayunas presentaron cambios a niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo.
En estudios clínicos abiertos a largo plazo, en pacientes pediátricos (13 - 17 años) con esquizofrenia tratados con brexpiprazol, se observó un aumento (normal a alto) en los niveles de colesterol total y triglicéridos, del 7% y 8,5%, respectivamente, y una disminución (de normal a bajo) en el nivel de HDL del 12,9%.
En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 12 semanas en pacientes adultos con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, los cambios en los niveles de colesterol total, LDL y HDL, fueron similares con respecto al grupo placebo. De los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos normales, tratados con brexpiprazol, se observó un aumento de los triglicéridos a niveles altos en el 13% de los pacientes, vs. el 6% del grupo placebo. De los pacientes con niveles iniciales de triglicéridos al límite, tratados con brexpiprazol, se observó un aumento de los triglicéridos a niveles altos en el 33% de los pacientes, vs. el 12% del grupo placebo. Si se los combina, entre un 10% y un 15% de los pacientes con niveles normales o al límite de triglicéridos en ayunas, presentaron cambios a niveles muy altos de triglicéridos en ayunas durante los estudios a largo plazo, vs. el 7% del grupo placebo.
De los pacientes que habían sido tratados previamente con brexpiprazol durante 12 semanas y continuaron con un estudio de extensión del tratamiento por 12 semanas más, se observó un aumento (de normal a alto) en los niveles de colesterol total y triglicéridos, del 9% y 18%, respectivamente, y una disminución (de normal a bajo) en el nivel de HDL del 16%.
Aumento de peso: se ha observado un aumento del peso corporal con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo brexpiprazol. Se recomienda realizar un monitoreo del peso periódicamente.
En estudios clínicos controlados, con una duración de 6 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 5% de los pacientes tratados con brexpiprazol, vs. el 2% del grupo placebo.
En estudios clínicos controlados con una duración de 6 semanas, en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con brexpiprazol, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 11% de los pacientes tratados con brexpiprazol, vs. el 4% del grupo placebo.
En estudios clínicos abiertos a largo plazo, en pacientes pediátricos (13 años y mayores) con esquizofrenia tratados con brexpiprazol, el 0,5% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido al aumento de peso. Durante el tratamiento con brexpiprazol, se debe controlar el aumento de peso y evaluarlo en comparación con el esperado para un crecimiento normal.
En estudios clínicos controlados con placebo con una duración de 12 semanas en pacientes adultos con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, se observó un aumento de peso ≥ 7% en el 2% de los pacientes tratados con brexpiprazol vs. el 0% del grupo placebo.
Brexan contiene lactosa.

PRECAUCIONES:
Ludopatía y otras conductas compulsivas: en la experiencia de postcomercialización se reportaron casos de trastornos del control de impulsos (como impulsos intensos, particularmente de apostar, e incapacidad de controlar los mismos).
Con menos frecuencia fueron notificados conductas impulsivas tales como: impulsos sexuales, compras compulsivas, atracones y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Debido a la posibilidad de que el paciente no reconozca como anormales estos comportamientos, es importante monitorear a los pacientes mientras están bajo tratamiento con brexpiprazol. En algunos casos, al reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, se observó la desaparición de los impulsos. Los comportamientos compulsivos pueden resultar perjudiciales para el paciente y para otros si no se reconocen. Se debe considerar reducir la dosis o suspender el medicamento si el paciente presenta tales impulsos.
Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo brexpiprazol, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente o un bajo recuento absoluto de neutrófilos y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con brexpiprazol y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.
En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto < 1000/mm^3) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.
Hipotensión ortostática y síncope: los antipsicóticos atípicos pueden causar hipotensión ortostática y síncope, especialmente durante el inicio del tratamiento y el período de titulación de la dosis. En estudios clínicos controlados, la hipotensión ortostática sintomática y el síncope fueron poco frecuentes.
Se debe monitorear periódicamente la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, falla cardíaca o anormalidades en la conducción cardíaca), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión (como pacientes de edad avanzada, pacientes con deshidratación, hipovolemia, tratamientos con antihipertensivos). Brexpiprazol no fue evaluado en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular inestable. Estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización.
Caídas: el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo brexpiprazol, puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que pueden provocar caídas y, consecuentemente, fracturas y otros traumatismos. En pacientes con patologías, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar estos efectos, se debe evaluar el riesgo al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y, periódicamente, en pacientes con tratamiento a largo plazo.
Convulsiones: se han reportado convulsiones con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo brexpiprazol.
El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión. Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.
Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda tener precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).
Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. Los antipsicóticos, incluyendo brexpiprazol, deben usarse cuidadosamente en pacientes con riesgo de aspiración.
Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: en estudios clínicos se ha reportado somnolencia (hipersomnia y sedación) en pacientes tratados con brexpiprazol en el 4% de los pacientes con trastorno depresivo mayor (vs. el 1% del grupo placebo), en el 5% de los pacientes adultos con esquizofrenia (vs. el 3% del grupo placebo) y en el 3% de los pacientes adultos (51 a 90 años) con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (vs. el 1% del grupo placebo).
Brexpiprazol se debe administrar con precaución en pacientes que deban operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.
Poblaciones especiales:
Embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados de brexpiprazol en mujeres embarazadas. Neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto. Se han reportado en esos neonatos casos de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación. La gravedad de estas complicaciones fue variada.
Con la administración de brexpiprazol en ratas y en conejos preñados durante el período de organogénesis no se observaron malformaciones, disminución de la supervivencia postnatal ni retraso en el desarrollo con dosis superiores, hasta 73 y 146 veces, respectivamente, a la dosis máxima recomendada en humanos (4 mg/día). Sin embargo, cuando a ratas preñadas se les administró brexpiprazol durante el período de organogénesis hasta la lactancia, el número de muertes perinatales de las crías aumentó con una dosis equivalente a 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de brexpiprazol en embarazadas, no se recomienda el uso del producto durante el embarazo.
Lactancia: se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. No obstante, en estudios en animales se ha observado que la droga se excreta en la leche de ratas lactantes. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, dependiendo de la importancia de brexpiprazol para la madre que amamanta.
Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad del tratamiento con brexpiprazol en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor. Los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos, por lo tanto, no se recomienda el uso de brexpiprazol.
Pacientes de edad avanzada: los antipsicóticos aumentan el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. Por lo tanto, brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
En estudios clínicos de brexpiprazol para el tratamiento de trastorno depresivo mayor, esquizofrenia o agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, no se incluyó un número significativo de pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, no se pudieron determinar diferencias en la eficacia y seguridad entre este grupo de pacientes y el grupo de adultos jóvenes.
Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa presentan una mayor exposición a brexpiprazol, lo que podría incrementar el riesgo de sufrir reacciones adversas.
Insuficiencia renal: pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa presentan una mayor exposición a brexpiprazol, lo que podría incrementar el riesgo de sufrir reacciones adversas.
Interacciones medicamentosas:
Inhibidores fuertes de CYP3A4: la administración conjunta de brexpiprazol con inhibidores fuertes de CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol), incrementó la exposición de brexpiprazol, en comparación con el uso de brexpiprazol solo. Por lo tanto, se debe reducir la dosis de brexpiprazol cuando se administra conjuntamente con un inhibidor fuerte de CYP3A4.
Inhibidores fuertes de CYP2D6: la administración conjunta de brexpiprazol con inhibidores fuertes de CYP2D6 (como fluoxetina, paroxetina), incrementó la exposición de brexpiprazol, en comparación con el uso de brexpiprazol solo. Por lo tanto, se debe reducir la dosis de brexpiprazol cuando se administra conjun-

tamente con un inhibidor fuerte de CYP2D6.
Inhibidores de CYP3A4 e inhibidores de CYP2D6: el uso concomitante de brexpiprazol con un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor fuerte de CYP2D6; o un inhibidor fuerte de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6; o un inhibidor moderado de CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6, incrementó la exposición de brexpiprazol, en comparación con el uso de brexpiprazol solo. Por lo tanto, se debe reducir la dosis de brexpiprazol cuando se administra conjuntamente con alguna de las combinaciones mencionadas.
Inductores de CYP3A4: el uso concomitante de brexpiprazol con inductores fuertes de CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina), disminuyó la exposición de brexpiprazol, en comparación con el uso de brexpiprazol solo. Por lo tanto, se debe aumentar la dosis de brexpiprazol cuando se administra conjuntamente con un inductor fuerte de CYP3A4.
Medicamentos que no poseen interacción clínicamente significativa al ser administradas concomitantemente con brexpiprazol: en estudios de farmacocinética se observó que no es necesario un ajuste de dosis cuando se administra brexpiprazol concomitantemente con inhibidores de CYP2B6 (como crizotinib), modificadores del pH gástrico (como omeprazol), sustratos de CYP2D6 (como dextrometorfano), sustratos de CYP3A4 (como simvastatina), sustrato de CYP2B6 (como bupropion), sustrato de BCRP (como rosuvastatina) o sustrato de P-gp (como fexofenadina).

REACCIONES ADVERSAS:
Con una incidencia > 2% y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	Trastorno depresivo mayor (terapia adyuvante con antidepresivos)	Esquizofrenia (adultos)	Agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer
Gastrointestinales	constipación	dispepsia, diarrea	
Infecciones	nasofaringitis		nasofaringitis, infección del tracto urinario
De laboratorio	aumento de peso, disminución del cortisol sérico	aumento de peso, creatina-fosfoquinasa sérica elevada	
Metabólicas y nutricionales	aumento del apetito		
Neurológicas	acatisia, cefalea, somnolencia, temblores, mareo	acatisia, temblores, sedación	mareo, cefalea, somnolencia
Psiquiátricas	ansiedad, inquietud		insomnio
Otras	fatiga		

Otras reacciones adversas raramente observadas (≥ 1% y superior a placebo) en pacientes con trastorno depresivo mayor y esquizofrenia, fueron:
Visuales: visión borrosa.
Gastrointestinales: náuseas, boca seca, hipersecreción salival, dolor abdominal, flatulencias.
Hematológicas: aumento de la prolactina en sangre.
Musculoesqueléticas: mialgia.
Psiquiátricas: sueños anormales.
Dermatológicas: hiperhidrosis.
Síntomas extrapiramidales y acatisia: en estudios clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia) en pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con brexpiprazol fue del 6% (vs. 3% del grupo placebo), en pacientes con esquizofrenia fue del 5% (vs. 4% del grupo placebo) y en pacientes con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer fue del 3% (vs. 2% del grupo placebo).
La incidencia de acatisia en pacientes con trastorno depresivo mayor fue del 9% (vs. 2% del grupo placebo), en pacientes con esquizofrenia fue del 6% (vs. 5% del grupo placebo) y en pacientes con agitación asociada a la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer fue del 1% (vs. 0% del grupo placebo).
Distonía: en pacientes susceptibles, durante los primeros días de tratamiento, pueden presentarse síntomas de distonía (contracciones anormales prolongadas de grupos musculares). Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que pueden progresar hacia constricción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, sin embargo, ocurren con mayor frecuencia y severidad a dosis altas con los antipsicóticos de primera generación. Un riesgo mayor de distonía se observa en hombres y grupos etarios más jóvenes.
Reportes postcomercialización: desde la introducción de brexpiprazol en el mercado se ha reportado la siguiente reacción adversa: síndrome neuroléptico maligno. Debido a que esta reacción fue reportada voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a brexpiprazol.

SOBREDOSIFICACION:
La experiencia precomercialización con respecto a la sobredosis humana con brexpiprazol es limitada.
Tratamiento sintomático: en caso de una sobredosis, se debe instruir medidas de soporte apropiadas, concentrándose en terapia de apoyo, el mantenimiento de vías respiratorias, oxigenación y ventilación adecuadas y el tratamiento de los síntomas. Se debe continuar con una estrecha supervisión y vigilancia médica hasta que el paciente se recupere.
Carbón activado oral y sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingesta de brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y el ABC de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a 23% y un 31% a 39% respectivamente; sin embargo, no hay información suficiente sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol.
Debido a que brexpiprazol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea de utilidad para el tratamiento de una sobredosis.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del:
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247 / 6666

Brexan se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACION:
Brexan 0,5:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color verde claro, codificados en una cara con la inscripción “BZ” y la otra cara con isotipo de identificación Baliarda.

Brexan 1:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color blanco, codificados en una cara con la inscripción “BZ” y la otra cara con isotipo de identificación Baliarda.

Brexan 2:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color amarillo, codificados en una cara con la inscripción “BZ” y la otra cara con isotipo de identificación Baliarda.

Brexan 3:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color naranja claro, codificados en una cara con la inscripción “BZ” y la otra cara con isotipo de identificación Baliarda.

Brexan 4:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos oblongos, de color naranja oscuro, codificados en una cara con la inscripción “BZ” y la otra cara con isotipo de identificación Baliarda.

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

CONDICIONES DE CONSERVACION:
Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C.
Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 60.514
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.
Baliarda S.A. - Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Diciembre 2025

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000308