

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,25 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 45,8 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 45,5 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 45 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 44,1 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 43,1 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de brexpiprazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 42,2 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Marrón claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 0.25 en una de las caras.

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Naranja claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 0.5 en una de las caras.

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

Amarillo claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 1 en una de las caras.

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

Verde claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 2 en una de las caras.

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

Morado claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 3 en una de las caras.

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película

Blanco, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 4 en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

RXULTI está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 años o más.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis inicial recomendada para brexpiprazol es de 1 mg una vez al día en los días 1 a 4.

En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis de brexpiprazol puede ajustarse a 2 mg una vez al día desde el día 5 hasta el día 7 y luego a 4 mg el día 8.

El intervalo de dosis objetivo recomendado es de 2 mg a 4 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Población pediátrica

La dosis inicial recomendada para brexpiprazol es de 0,5 mg una vez al día en los días 1 a 4.

La dosis de brexpiprazol debería ajustarse a 1 mg una vez al día desde el día 5 hasta el día 7 y luego a 2 mg el día 8. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, se pueden realizar aumentos semanales de la dosis en incrementos de 1 mg.

El intervalo de dosis objetivo recomendado es de 2 mg a 4 mg una vez al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 mg.

Cambio desde otros antipsicóticos a brexpiprazol

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

Cambio a otros antipsicóticos desde brexpiprazol

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brexpiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 65 años o más (ver secciones 4.4 y 5.2). No es posible aconsejar sobre una dosis mínima eficaz/segura en esta población.

Insuficiencia renal

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave debe reducirse a 3 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

La dosis máxima recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (clasificación de Child-Pugh ≥ 7) debe reducirse a 3 mg una vez al día (ver sección 5.2).

Metabolizadores lentos de la CYP2D6

Se requieren modificaciones de hasta la mitad de las dosis recomendadas para los pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6. Se requieren modificaciones posológicas adicionales de hasta un cuarto de la dosis recomendada para los metabolizadores lentos de la CYP2D6 mientras tomen inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4 (ver secciones 4.5 y 5.2).

Ajustes de dosis debido a interacciones

Se deben realizar ajustes de dosis en los pacientes que toman concomitantemente inhibidores/inductores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la CYP2D6. Si se retira el inhibidor/inductor de la CYP3A4 o el inhibidor de la CYP2D6, puede ser necesario restablecer la dosis de brexpiprazol utilizada antes del inicio del tratamiento concomitante (ver sección 4.5). En caso de reacciones adversas a pesar de ajustes de dosis de RXULTI, la necesidad del uso concomitante de RXULTI y un inhibidor de la CYP2D6 o de la CYP3A4 debe ser reevaluada.

Tabla 1: Ajustes de dosis de RXULTI en pacientes que son metabolizadores lentos de la CYP2D6 y para uso concomitante con inhibidores de la CYP

Factores	Dosis ajustada
Metabolizadores lentos de la CYP2D6	
Metabolizadores lentos de la CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Metabolizadores lentos de la CYP2D6 que toman inhibidores potentes/moderados de la CYP3A4	Administrar la cuarta parte de la dosis recomendada

Factores	Dosis ajustada
Pacientes que toman inhibidores de la CYP2D6 y/o inhibidores de la CYP3A4	
Inhibidores potentes de la CYP2D6	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Inhibidores potentes de la CYP3A4	Administrar la mitad de la dosis recomendada
Inhibidores potentes/moderados de la CYP2D6 con inhibidores potentes/moderados de la CYP3A4	Administrar la cuarta parte de la dosis recomendada

Pacientes que toman inductores potentes del CYP3A4

Si brexpiprazol se usa concomitantemente con inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina), cuando se ha estabilizado al paciente con brexpiprazol es necesario ajustar la dosis diaria de brexpiprazol paso a paso hasta el doble de la dosis recomendada durante un periodo de 1 a 2 semanas. A partir de entonces, si en función de la respuesta clínica fuese necesario ajustar más la dosis, ésta se puede ir aumentando hasta un máximo del triple de la dosis diaria recomendada. La dosis diaria no debe superar los 12 mg cuando brexpiprazol se utilice de modo concomitante con inductores potentes de la CYP3A4. Es preferible dividir la dosis de brexpiprazol en dos tomas diarias, ya que la administración de una sola toma al día provoca una gran fluctuación entre la concentración máxima y la mínima (ver sección 4.5).

Los inductores de la 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 la inducción. Por el contrario, al suspender el tratamiento, la inducción de la CYP3A4 puede tardar al menos 2 semanas en disminuir.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de brexpiprazol en niños y adolescentes menores de 13 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Comportamiento e ideas de suicidio

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las enfermedades psicóticas 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 brexpiprazol (ver sección 4.8). El tratamiento antipsicótico debe ir acompañado de una estrecha supervisión en pacientes de alto riesgo.

Trastornos cardiovasculares

Brexpiprazol no se ha evaluado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Brexpiprazol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, afecciones que predispongan a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o a la hipertensión (incluso acelerada o maligna).

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con antipsicóticos puede aparecer una prolongación del intervalo QT. En ensayos clínicos con brexpiprazol, únicamente se han notificado algunas prolongaciones del intervalo QT no graves. Se debe tener precaución cuando se prescribe brexpiprazol a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, desequilibrio electrolítico o en caso de uso concomitante con otros medicamentos que se cree prolongan el intervalo QT (ver secciones 4.8 y 5.1).

Tromboembolia venosa

Se han notificado casos de tromboembolia venosa (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos de TEV, hay que identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con brexpiprazol y se deberán adoptar medidas preventivas.

Hipotensión ortostática y síncope

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 escalonado de la dosis. Los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones adversas (p. ej., pacientes de edad avanzada) o con mayor riesgo de desarrollar complicaciones por hipotensión incluyen a aquellos con deshidratación, hipovolemia, en tratamiento con medicamentos antihipertensivos, con antecedentes de enfermedad cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia o anomalías de la conducción), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, así como los pacientes que no han sido tratados anteriormente con antipsicóticos. En dichos pacientes, se debe considerar una dosis de inicio más baja y un ajuste de la dosis más lento, y deben vigilarse las constantes vitales ortostáticas (ver sección 4.2).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha notificado un conjunto de síntomas potencialmente mortal denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento antipsicótico, incluido brexpiprazol (ver sección 4.8). Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir el aumento de la creatina fosfocinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) 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 (SEP)

Los síntomas extrapiramidales (incluida la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. Brexpiprazol se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes conocidos de SEP.

Discinesia tardía

En pacientes tratados con antipsicóticos se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos, 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 discinesia tardía en un paciente en tratamiento con brexpiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden surgir después de la interrupción del tratamiento.

Reacciones adversas cerebrovasculares

En ensayos 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 con demencia

Brexpiprazol no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia 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*

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte. 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 glucosa en plasma, 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 dislipidemia

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 (ver sección 4.8). Al comienzo del tratamiento, se debe evaluar el perfil lipídico. Se recomienda realizar un control clínico del peso y del perfil lipídico al inicio del tratamiento y durante el mismo.

Convulsiones

Al igual que con otros antipsicóticos, brexpiprazol 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 convulsiones durante el uso de brexpiprazol (ver sección 4.8).

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la propiedad de interrumpir la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda una atención adecuada cuando se prescriba brexpiprazol a pacientes que vayan a presentar situaciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central: por ejemplo, hacer ejercicio enérgico, exposición a calor extremo, recibir medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o estar sujetos a deshidratación.

Disfagia

Se ha asociado dismotilidad y aspiración esofágicas 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 los impulsos, incluido el trastorno asociado al juego, en pacientes tratados con brexpiprazol. Los pacientes pueden presentar un aumento de los impulsos, especialmente en el juego, e incapacidad de controlarlos mientras toman brexpiprazol. Otros impulsos notificados son un 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. Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten específicamente a los pacientes o a sus cuidadores si han desarrollado nuevos trastornos de control de los impulsos u otros comportamientos compulsivos o si estos han aumentado mientras reciben el tratamiento con brexpiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados a un trastorno subyacente; sin embargo, en algunos casos, se notificó que los impulsos se detuvieron cuando se redujo la dosis o se suspendió la toma del medicamento. Los comportamientos compulsivos pueden causar daño al paciente y a otras personas si no se identifican. Considere la posibilidad de reducir la dosis o suspender la administración del medicamento si el paciente presenta dichos impulsos mientras toma brexpiprazol (ver sección 4.8).

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Durante el tratamiento con antipsicóticos se han notificado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (incluidos los casos mortales). Los posibles factores de riesgo para la leucopenia/neutropenia incluyen cifras bajas preexistentes de glóbulos blancos (leucocitos) y antecedentes de leucopenia/neutropenia iatrógena. 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. Los pacientes con neutropenia deben ser supervisados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) 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 la administración (ver sección 4.8).

Lactosa

Los comprimidos recubiertos con película RXULTI contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción deficiente de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Brexpiprazol se metaboliza predominantemente por la CYP3A4 y la CYP2D6.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a brexpiprazol

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 7 días), un potente inhibidor de la CYP3A4, con una dosis única de 2 mg de brexpiprazol por vía oral aumentó el AUC de brexpiprazol en un 97 % y no modificó la $C_{\text{máx}}$. Basándose en los resultados de los estudios de interacción, se recomienda ajustar la dosis de brexpiprazol a la mitad cuando se administra concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina).

Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de rifampicina (600 mg dos veces al día durante 12 días), un inductor potente de la 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 $C_{\text{máx}}$ y el AUC de brexpiprazol, respectivamente. Si brexpiprazol se usa de modo concomitante con inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan), los requisitos de dosis diaria total de brexpiprazol aumentan aproximadamente tres veces la dosis diaria recomendada. La pauta posológica de una sola toma al día de brexpiprazol, en caso de administración concomitante con inductores de la CYP3A4, provoca una gran fluctuación entre la concentración máxima y la mínima (ver sección 4.2).

Inhibidores de la 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 la CYP2D6, aumentó el AUC de brexpiprazol en un 94 % y no modificó la $C_{\text{máx}}$. Basándose en los resultados de los estudios de interacción, se recomienda ajustar la dosis de brexpiprazol a la mitad de la dosis cuando se administra concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP2D6 (quinidina, paroxetina y fluoxetina).

Según las estimaciones del análisis farmacocinético de la población, se espera que los metabolizadores rápidos de la CYP2D6 que reciben tanto inhibidores de la CYP3A4 como de la CYP2D6 o los

metabolizadores lentos de la CYP2D6 que reciben inhibidores potentes de la CYP3A4 tengan un aumento de aproximadamente 4 a 5 veces de las concentraciones de brexpiprazol y se recomienda el ajuste de la dosis a una cuarta parte de la dosis para estos sujetos (ver sección 4.2).

Posibilidad de que brexpiprazol afecte a otros medicamentos

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

Si brexpiprazol se administra concomitantemente con medicamentos que causan la prolongación del intervalo QT (p. ej., moxifloxacino) o un desequilibrio electrolítico (p. ej., diuréticos como la furosemina y la bendroflumetiazida), se debe actuar con precaución.

Si brexpiprazol se administra concomitantemente con medicamentos que se sabe que aumentan la creatina fosfoquinasa (CK) (p. ej., estatinas como la simvastatina), se debe considerar el posible efecto aditivo con el aumento de CK inducido por brexpiprazol.

Interacciones farmacodinámicas

Actualmente no se dispone de información sobre las interacciones farmacodinámicas de brexpiprazol. Se debe tener precaución cuando se prescriba concomitantemente con otros medicamentos. Debido a los efectos primarios de brexpiprazol en el sistema nervioso central (SNC), se debe tener precaución cuando se tome brexpiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con reacciones adversas superpuestas como, por ejemplo, los opiáceos como la codeína o la morfina (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de brexpiprazol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Brexpiprazol no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén usando anticonceptivos.

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, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación. En consecuencia, se debe supervisar cuidadosamente a los recién nacidos.

Lactancia

Se desconoce si brexpiprazol/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de metabolitos de brexpiprazol en la leche en ratas (ver sección 5.3). 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 bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

El efecto de brexpiprazol sobre la fertilidad humana no ha sido evaluado. Los estudios en animales han demostrado disminución de la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brexpiprazol influye poco o moderadamente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a los posibles efectos en el sistema nervioso, como la sedación y el mareo, que son reacciones adversas medicamentosas frecuentes (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes en adultos fueron la acatisia (5,6 %) y el aumento de peso (3,9 %) y, en adolescentes, las náuseas (6,4 %), la somnolencia (4,5 %) y la acatisia (3,6 %).

Tabla de reacciones adversas

Las incidencias de las RAM asociadas al tratamiento con brexpiprazol se enumeran a continuación. La tabla se basa en las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en adultos, a corto plazo, controlados con placebo, de fase II y III con dosis terapéuticas relevantes (de 2 mg a 4 mg) y en ensayos clínicos en participantes pediátricos, a corto plazo, controlados con placebo, de fase III con dosis terapéuticas relevantes (de 1 mg a 4 mg).

Todas las RAM están incluidas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias (SOC): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción	Angioedema Urticaria Hinchazón de cara	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso		
Trastornos psiquiátricos			Intento de suicidio Ideación suicida	Trastorno asociado al juego Comportamiento impulsivo Atracón Compra compulsiva Comportamiento sexual compulsivo
Trastornos del sistema nervioso		Acatisia Mareo Temblor Somnolencia ¹	Parkinsonismo	Crisis Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos				Intervalo QT del electrocardiograma prolongado
Trastornos vasculares			Tromboembolismo venoso (incluidas embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipotensión ortostática	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náuseas Dolor en la zona superior del abdomen	Caries dental Flatulencia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda Dolor en una extremidad	Mialgia	Rabdomiolisis
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
Exploraciones complementarias	Prolactina en sangre elevada ²	Creatinfosfocinas a en sangre elevada	Presión arterial aumentada Triglicéridos en suero elevados Enzimas hepáticas elevadas	

¹ Incluye también sedación e hipersomnia.

² La categorización de la elevación de la prolactina en sangre se basa en criterios clínicamente relevantes (CCR) de $> 1 \times$ límite superior de normalidad (LSN).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

La acatisia fue la RAM relacionada con SEP notificada con mayor frecuencia en el grupo de 2 mg/día a 4 mg/día de brexpiprazol (5,6 %) en comparación con un 4,5 % en el del placebo, seguida del

temblor (2,7 %) en comparación con un 1,2 % en el grupo de placebo.

Las incidencias de otras RAM relacionadas con SEP notificadas en ensayos controlados a corto plazo son discinesia (0,4 %), trastorno extrapiramidal (1,8 %) y parkinsonismo (0,4 %) (ver sección 4.4).

Acatisia

En ensayos a dosis fijas, aparece una relación dosis-respuesta para la acatisia en pacientes tratados con brexpiprazol, con una frecuencia creciente con dosis más altas. La incidencia de acatisia en los grupos de brexpiprazol en dosis de 1 mg/día, 2 mg/día y 4 mg/día fue del 3,0 %, 4,6 % y 6,5 %, respectivamente, en comparación con el 5,2 % de los sujetos en el grupo de placebo.

La incidencia de acatisia en los ensayos controlados a corto plazo (5,4 %) fue similar a la incidencia en ensayos abiertos a largo plazo (5,7 %)

Comportamiento suicida

En ensayos controlados a corto plazo, en 8 sujetos se notificaron acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) relacionados con comportamientos suicidas (0,5 %, 2 acontecimientos graves, 1 que llevó a la interrupción de la administración) en el grupo de tratamiento con brexpiprazol solo y 3 sujetos (0,4 %, ninguno grave) en el grupo de placebo. En ensayos abiertos a largo plazo, se informó de AADT relacionados con comportamientos suicidas en 23 sujetos (1,6 %). En conjunto, en el programa de desarrollo clínico de brexpiprazol para la esquizofrenia, se produjo una muerte por suicidio, que el investigador consideró no relacionada con el fármaco. Se han notificado casos espontáneos de suicidio consumado y de intento de suicidio tras la comercialización del fármaco (ver sección 4.4).

Prolongación del intervalo QT

En ensayos controlados a corto plazo con brexpiprazol, se notificaron 3 AADT relacionados con la prolongación del intervalo QT en el grupo de 2 mg a 4 mg (0,3 %), en comparación con 3 AADT (0,5 %) notificados en los sujetos que recibieron placebo. La incidencia de AADT en ensayos a largo plazo fue similar a la de los ensayos a corto plazo.

Los efectos de brexpiprazol a dosis terapéuticas (4 mg) y supratrapéuticas (12 mg) en el intervalo QT se evaluaron en sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacina) y con grupos paralelos. Los análisis de subgrupos de este ensayo sugirieron que la prolongación del intervalo QTc era mayor en mujeres que en hombres (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

Aumento de peso

En ensayos controlados a corto plazo, el porcentaje de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo (aumento ≥ 7 % en el peso corporal con respecto al valor inicial) fue del 9,1 % en el grupo de 2 mg/día a 4 mg/día con brexpiprazol, en comparación con el 3,8 % en el grupo de placebo. En el ensayo abierto a largo plazo, el porcentaje de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo (aumento ≥ 7 % en el peso corporal) en cualquier visita fue del 20,7 %, y a un 0,4 % de los sujetos se les retiró el tratamiento debido al aumento de peso. En sujetos que tuvieron un aumento de peso ≥ 7 % desde la basal, el peso aumentó con el tiempo, siendo la media del aumento de peso de hasta 10,2 kg en la semana 52. La media del cambio en el peso corporal para el grupo de brexpiprazol en conjunto en el ensayo abierto a largo plazo fue de 2,1 kg en la semana 52 (ver sección 4.4).

Prolactina

La incidencia de la elevación de prolactina en sangre fue del 0,9 % en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol en comparación con el 0,5 % en el grupo de placebo en ensayos controlados a corto plazo. Se observaron frecuencias más altas de prolactina (1,5 % en comparación con 0,60 %) en las mujeres que en los hombres en los ensayos a corto plazo. Además, las frecuencias de las elevaciones de prolactina $> 1 \times$ LSN en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol fueron del 13,7 % en las mujeres frente al 6,4 % en el grupo de placebo y del 11,1 % en los hombres frente al 10,3 % en el grupo de placebo (ver sección 4.4).

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha notificado un conjunto de síntomas potencialmente mortal denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado a brexpiprazol (ver sección 4.4).

Náuseas

Para las náuseas, la incidencia en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol fue de un 2,3 % en general en ensayos controlados a corto plazo, en comparación con un 2,0 % en el grupo de placebo. Para el vómito, estas incidencias fueron de un 1,0 % en el grupo tratado con brexpiprazol en comparación con un 1,2 % en el grupo de placebo.

En términos de diferencias por sexo, se observó una mayor frecuencia de náuseas (4,8 % comparado con 2,8 %) y vómitos (4,6 % comparado con 1,4 %) en las mujeres en comparación con los hombres entre los sujetos tratados con brexpiprazol en ensayos a corto plazo. En sujetos que recibieron placebo, la frecuencia de náuseas fue de un 2,8 % para los hombres frente a un 3,2 % para las mujeres, mientras que la frecuencia de los vómitos fue de un 3,0 % para los hombres frente a un 2,6 % para las mujeres (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Adolescentes de 13 años y más con esquizofrenia

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los adolescentes sean similares a los de los adultos.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En los ensayos a corto plazo, la acatisia fue la RAM relacionada con SEP notificada con mayor frecuencia en el grupo de 1 mg/día a 4 mg/día de brexpiprazol (3,6 %) en comparación con un 2,9 % en el del placebo. Las incidencias de otras RAM relacionadas con SEP notificadas en ensayos controlados a corto plazo en pacientes pediátricos fueron rigidez muscular (0,9 %), hipocinesia (0,9 %) y temblor (0,9 %).

Acatisia

La incidencia de acatisia en los participantes pediátricos tratados con brexpiprazol en un ensayo a corto plazo, aleatorizado y con doble enmascaramiento fue del 3,6 %, en comparación con el 2,9 % en los participantes tratados con placebo.

La incidencia de acatisia en el ensayo abierto a largo plazo en curso fue del 5,1 % (ver sección 4.4).

Comportamiento suicida

En un ensayo controlado a corto plazo, se notificó un AADT de comportamiento suicida en 1 participante (0,9 %, acontecimiento no grave) en el grupo de tratamiento con brexpiprazol y ninguno en el grupo de placebo. En un ensayo abierto a largo plazo, se notificó el AADT de comportamiento suicida en 8 sujetos (2,7 %) (ver sección 4.4).

Prolongación del intervalo QT

No se han notificado AADT relacionados con la prolongación del intervalo QT en los ensayos de esquizofrenia en adolescentes. El perfil de seguridad observado en la población adolescente se considera similar al observado en la población adulta (ver sección 4.4).

Aumento de peso

En un ensayo controlado a corto plazo, el porcentaje de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo (aumento ≥ 7 % en el peso corporal con respecto al valor inicial) fue del 8,2 % en el grupo de tratamiento con brexpiprazol, en comparación con el 4,9 % en el grupo de placebo. El aumento medio del peso desde el inicio hasta la última visita fue de 0,8 kg en los participantes tratados con brexpiprazol y de 0,0 kg en los tratados con placebo. Para el ajuste teniendo en cuenta el crecimiento normal, se obtuvieron puntuaciones z (medidas en desviaciones estándar [DE]) que normalizan el crecimiento natural de niños y adolescentes mediante comparaciones con valores estándar poblacionales equiparados por edad y sexo. Un cambio en la puntuación z de $<0,5$ DE no se considera clínicamente significativo. En este estudio, no se observó ningún cambio en la puntuación z media desde el inicio hasta la última visita en los grupos tratados con brexpiprazol y placebo. El 4,5 % de los participantes tratados con brexpiprazol y el 3,9 % de los tratados con placebo presentaron un aumento de la puntuación z del peso corporal ajustado por edad y sexo de al menos 0,5 DE con

respecto al valor inicial. Se notificaron AADT de aumento de peso en el 1,7 % de todos los pacientes del grupo de brexpiprazol en comparación con el 3,4 % del grupo de placebo (ver sección 4.4).

En el ensayo abierto a largo plazo, el porcentaje de participantes con aumento de peso clínicamente significativo (aumento ≥ 7 % en el peso corporal con respecto al valor inicial) en cualquier visita fue del 44,6 % en el grupo tratado con brexpiprazol. El cambio medio en la puntuación z del peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de 0,10 DE, mientras que el 20 % de los pacientes presentaron un aumento en la puntuación z del peso corporal ajustada por edad y sexo de al menos 0,5 DE con respecto al valor inicial. Se observaron AADT relacionados con el aumento de peso en el 11,5 % de los participantes, mientras que otros AADT relacionados con el aumento de peso, como el aumento del IMC y del perímetro de cintura, se notificaron en un participante cada uno.

Prolactina

En el ensayo a corto plazo, no se notificaron acontecimientos adversos derivados del tratamiento asociados a la elevación de prolactina. Las frecuencias de las elevaciones de prolactina $>1 \times$ LSN en el grupo de 2 mg a 4 mg de brexpiprazol fue del 26,8 % en las participantes de sexo femenino frente al 6,3 % en el grupo placebo y del 24,5 % en los participantes de sexo masculino frente al 6 % en el grupo de placebo. En los ensayos a largo plazo, se notificaron AADT de elevación de prolactina en sangre en el 1,7 % de los sujetos y AADT de hiperprolactinemia en el 0,7 % de los sujetos (ver sección 4.4).

Síndrome neuroléptico maligno

No se han notificado AADT relacionados con el SNM en los ensayos de esquizofrenia en adolescentes. El perfil de seguridad observado en la población adolescente se considera similar al observado en la población adulta (ver sección 4.4).

Náuseas

Se han notificado AADT de náuseas en los ensayos de esquizofrenia en adolescentes. El perfil de seguridad observado en la población adolescente se considera similar al observado en la población adulta.

Somnolencia, que incluye sedación e hipersomnia

En ensayos a corto plazo, la incidencia de los AADT relacionados con la somnolencia (sedación, somnolencia, hipersomnia) fue del 7,3 % en el grupo de brexpiprazol 2-4 mg en comparación con el 6,7 % en el grupo de placebo. En un ensayo abierto a largo plazo, la incidencia de los AADT relacionados con la somnolencia (sedación, somnolencia, hipersomnia) fue del 11,9 %. Estos AADT fueron de gravedad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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 2 mg de brexpiprazol, disminuyeron la $C_{\text{máx}}$ y el AUC 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 activo 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 brexpiprazol está muy unido a las proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, otros antipsicóticos, código ATC: N05AX16

Mecanismo de acción

Brexpiprazol es un fármaco antipsicótico atípico. Se cree que la farmacología de brexpiprazol está mediada por una actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina que combina una actividad agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y en los dopaminérgicos D₂ con actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, con altas afinidades similares en todos estos receptores (K_i: de 0,1 nM a 0,5 nM). Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en los receptores noradrenérgicos $\alpha_{1B/2C}$ con afinidad en el mismo intervalo K_i subnanomolar (K_i: de 0,2 nM a 0,6 nM).

Efectos farmacodinámicos

No se han investigado las influencias de la variación genética en las respuestas farmacodinámicas de brexpiprazol.

Efectos sobre el intervalo QT

Los efectos de brexpiprazol sobre el intervalo QT se evaluaron en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. En el análisis general, brexpiprazol no prolongó el intervalo QT_c hasta un grado clínicamente relevante después de dosis terapéuticas y supraterapéuticas (4 mg/día; n = 62 o 12 mg/día; n = 53) y no se ha observado ninguna correlación entre las concentraciones de brexpiprazol y la prolongación de QT_c.

El análisis de subgrupos del exhaustivo ensayo de QT_c sugirió que la prolongación del QT_c era mayor en mujeres que en hombres. En el grupo de brexpiprazol 4 mg/día, el cambio medio máximo ajustado al placebo desde el inicio en el intervalo QT_{cl} fue 5,2 ms (IC del 90 %: 1,5-8,9) en varones (n = 48) y 15,0 ms (IC del 90 %: 7,7-22,3) en las mujeres (n = 14) a las 6 horas tras la administración. En el grupo de brexpiprazol 12 mg/día, el cambio medio máximo ajustado al placebo desde el inicio en el intervalo QT_{cl} fue 2,9 ms (IC del 90 %: -1,2-6,9) en varones (n = 40) a las 12 horas tras la administración y 10,4 ms (IC del 90 %: 2,7-18,2) en las mujeres (n = 13) a las 24 horas tras la administración. El menor número de mujeres que de hombres inscritos en el estudio no permite extraer conclusiones definitivas.

Eficacia clínica

Adultos:

La eficacia y seguridad de brexpiprazol en el tratamiento de adultos con esquizofrenia se estudió en dos ensayos clínicos multinacionales y uno regional (Japón), de 6 semanas, aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo, de dosis fija (ensayos 1 a 3), un ensayo clínico multinacional de 6 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con referencia activa (quetiapina), de dosis flexibles (ensayo 4), y un ensayo de mantenimiento multinacional y controlado con placebo de 52 semanas (ensayo 5). Los ensayos incluyeron a 2 690 pacientes con edades de 18 a 65 años.

En los ensayos 1, 2 y 3 se ajustó la dosis de brexpiprazol como se ha descrito en la sección 4.2 con 1 mg durante 4 días, seguido por 2 mg en los días 5 a 7. En el día 8, la dosis se aumentó a 4 mg para algunos de los grupos de tratamiento.

Ensayos a corto plazo

En los tres ensayos a dosis fijas y a corto plazo (ensayos 1, 2 y 3), los sujetos fueron aleatorizados a 2 mg de brexpiprazol una vez al día, 4 mg una vez al día o placebo.

En el ensayo 4 se evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de brexpiprazol en un intervalo de dosis flexible de 2 mg/día a 4 mg/día y de 400 mg a 800 mg de quetiapina de liberación prolongada (LP) para la sensibilidad del ensayo. En los ensayos a corto plazo, la variable primaria de la eficacia se definió como la media del cambio desde el inicio hasta la semana 6 en las puntuaciones totales de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), un inventario multifactorial compuesto por cinco factores para evaluar síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada y ansiedad/depresión.

La variable secundaria clave en los ensayos 1, 2 y 4 fue la Impresión Clínica Global de Gravedad (*Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) de la esquizofrenia, una evaluación de 7 puntos de la gravedad de la enfermedad llevada a cabo por el médico. El CGI-S también se evaluó en los ensayos 3 y 5 como criterio de valoración secundario.

Los efectos de brexpiprazol también se evaluaron a través de varios criterios de valoración secundarios preestablecidos: los aspectos específicos de los síntomas de la esquizofrenia (puntuación de la subescala positiva PANSS, puntuación de la subescala negativa PANSS, puntuación del componente de excitación PANSS [*PANSS Excited Component*, PEC], factores de marcadores PANSS, pensamientos positivos, negativos, desorganizados, hostilidad/excitación no controlada y ansiedad/depresión) y análisis de la respuesta (definida como una mejora del 30 % en la puntuación total de PANSS en comparación con la inicial y una puntuación CGI-I de 1 [muchísimo mejor] o 2 [mucho mejor]).

La eficacia se demostró en el ensayo 1 tanto para brexpiprazol 2 mg/día como 4 mg/día y se replicó en el ensayo 2 solamente con brexpiprazol 4 mg/día y en el ensayo 3 solamente con brexpiprazol 2 mg/día.

En el ensayo 4 de dosis flexibles, en la semana 6, los sujetos en el grupo de tratamiento con brexpiprazol tuvieron mejoras numéricamente mayores en la puntuación total PANSS que los sujetos en el grupo de placebo, aunque la diferencia en la semana 6 no alcanzó significación estadística para el análisis primario de la eficacia ($p = 0,0560$; ver tabla 2). En el mismo ensayo, la referencia activa —la quetiapina LP— se agregó solamente para la sensibilidad del ensayo, separada del placebo.

Tabla 2: Resultados del criterio principal de eficacia para ensayos de 6 semanas en esquizofrenia

Ensayo	Grupo de tratamiento	n	Medida principal de la eficacia: PANSS			
			Media de la puntuación en el inicio (DE)	Media de MC del cambio desde el inicio (EE)	Diferencia de medias MC ^{a, b} (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
1	Brexpiprazol (2 mg/día)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1; -4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0; -3,30)	0,0006

Ensayo	Grupo de tratamiento	n	Medida principal de la eficacia: PANSS			
			Media de la puntuación en el inicio (DE)	Media de MC del cambio desde el inicio (EE)	Diferencia de medias MC ^{a, b} (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/día)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6; -2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/día)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04; -1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/día)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (de 2 mg/día a 4 mg/día)	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	--	--

DE Desviación estándar

EE Error estándar

Media MC Media de mínimos cuadrados

IC Intervalo de confianza

* Tratamiento estadística y significativamente superior al placebo

a Diferencia (brexpiprazol menos placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio, en la semana 6

b La media de MC, el IC del 95 % y los valores de *p* para ensayos individuales se derivaron de un análisis de medidas repetidas con modelos mixtos (MRMM) de la siguiente manera: efectos fijos del centro, tratamiento, visita e interacción de tratamiento por visita, con la interacción de la basal y de la basal por visita como covariables. Se usó una estructura de matriz de varianza-covarianza no estructurada.

El análisis estadístico primario se realizó utilizando un modelo MRMM con imputación AMA (datos ausentes de manera aleatoria). Los resultados de un análisis de sensibilidad con imputación múltiple basada en placebo (IMP) concordaron con el análisis primario.

Los resultados del parámetro de resultado secundario (clave) y las variables adicionales corroboraron la variable principal.

En el ensayo 1, también se mostró una mejoría estadísticamente significativa en el CGI-S, la medida de eficacia secundaria clave, en la semana 6 para los grupos de 2 mg/día y 4 mg/día en comparación con los grupos de dosis de placebo. Debido a la jerarquía de las pruebas, la mayor mejoría observada en las dosis de 2 mg/día y 4 mg/día en el CGI-S solamente puede considerarse de apoyo para los ensayos 2, 3 y 4 (ver tabla 3).

Tabla 3: Resultados de eficacia secundarios clave para ensayos de 6 semanas en esquizofrenia

Ensayo	Grupo de tratamiento	n	Medida secundaria clave de la eficacia: CGI-S			
			Media de la puntuación en el inicio (DE)	Media de MC del cambio desde el inicio (EE)	Diferencia de medias MC ^a (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
1	Brexpiprazol (2 mg/día)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56; -0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61; -0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/día)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42; 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/día)*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62; -0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/día)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67; -0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/día)	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazol* (de 2 mg/día a 4 mg/día) ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49; -0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	--	--

DE Desviación estándar

EE Error estándar

Media MC Media de mínimos cuadrados

IC Intervalo de confianza

* Tratamiento estadística y significativamente superior al placebo

a Diferencia (brexpiprazol menos placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio, en la semana 6

b Dosis media 3,5 mg/día

Mantenimiento del ensayo sobre la eficacia

En el ensayo 5, un ensayo a largo plazo diseñado para evaluar el mantenimiento del efecto de brexpiprazol mediante la evaluación del retraso en el tiempo hasta la recaída inminente de la esquizofrenia, los pacientes con esquizofrenia, que respondieron al tratamiento con brexpiprazol de 1 mg/día a 4 mg/día, se estabilizaron en el plazo de 12 a 36 semanas; y luego fueron aleatorizados con doble enmascaramiento para continuar el tratamiento con la dosis de estabilización de brexpiprazol (n = 96), o para recibir placebo (n = 104) durante 52 semanas o hasta que se produjera una recaída.

En el análisis primario del tiempo hasta la recaída inminente, los pacientes tratados con brexpiprazol mostraron un tiempo de recaída significativamente más prolongado en comparación con los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). En la semana 52, brexpiprazol (13,5 %) redujo el riesgo de recaída inminente en un 71 % en comparación con el placebo (38,5 %). Durante la estabilización, brexpiprazol mejoró la sintomatología clínica (según lo evaluado por PANSS, CGI-S y CGI-I [ANCOVA LOCF o

análisis de la covarianza con imputación de la última observación realizada]] y funcionalidad (según lo evaluado por la escala de evaluación de la actividad global (EEAG) [ANCOVA LOCF]). Estas mejoras se mantuvieron durante la fase de mantenimiento con doble enmascaramiento de 52 semanas en pacientes tratados con brexpiprazol, mientras que los pacientes aleatorizados con placebo mostraron un deterioro en las puntuaciones de PANSS, CGI-S y CGI-I, y EEAG [ANCOVA LOCF]). Brexpiprazol mantuvo el control de los síntomas y la funcionalidad en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de brexpiprazol en el tratamiento de pacientes pediátricos con esquizofrenia se estudió en un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo de 6 semanas de duración (ensayo 6) y en un ensayo abierto a largo plazo, de 24 meses de duración, en curso. En el ensayo a corto plazo participaron 110 pacientes aleatorizados a brexpiprazol, 101 pacientes aleatorizados a aripiprazol para la sensibilidad del ensayo y 104 pacientes al placebo, con una media de edad de 15 años.

En el ensayo a corto plazo (ensayo 6), los pacientes recibieron de 2 a 4 mg/día de brexpiprazol, de 10 a 20 mg/día de aripiprazol o placebo.

El criterio de valoración principal de la eficacia se definió como la media del cambio desde el inicio hasta la semana 6 en las puntuaciones totales de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS).

Brexpiprazol 2 a 4 mg/día y aripiprazol mostraron mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo en el cambio medio con respecto al inicio en la puntuación total de la PANSS.

Los análisis provisionales del ensayo a largo plazo con dosis flexibles de brexpiprazol de 1 a 4 mg/día mostraron una mejora sostenida de los síntomas desde el inicio hasta el mes 24 según la puntuación total de la PANSS.

Tabla 4: Resultados de eficacia principales del ensayo de 6 semanas en pacientes pediátricos con esquizofrenia

Ensayo	Grupo de tratamiento	n	Medida principal de la eficacia: PANSS			
			Media de la puntuación en el inicio (DE)	Media de MC del cambio desde el inicio (EE)	Diferencia de medias de MC ^a (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
6	Brexpiprazol (2 mg/día a 4 mg/día)*	110	101,06 (14,87)	-22,75 (1,49)	-5,33 (-9,55, -1,10)	0,0136
	Aripiprazol (10 mg/día a 20 mg/día)	101	101,03 (13,08)	-23,95 (1,57)	-6,53 (-10,8, -2,21)	0,0032
	Placebo	103 ^b	102,17 (16,30)	-17,42 (1,58)	--	--

DE Desviación estándar

EE Error estándar

Media de MC Media de mínimos cuadrados

IC Intervalo de confianza

* Tratamiento estadística y significativamente superior al placebo

a Diferencia (brexpiprazol menos placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio, en la semana 6

b La muestra de eficacia engloba a los pacientes tratados, con una evaluación de eficacia inicial y al menos 1 evaluación de eficacia posterior a la inicial para la puntuación total de la PANSS

Además, se ha considerado que un análisis de farmacocinética/farmacodinámica respalda la comparación de los datos clínicos de eficacia entre adolescentes y adultos con esquizofrenia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Brexpiprazol se absorbe después de la administración del comprimido, y las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 4,0 horas posteriores a la administración de dosis únicas; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación en comprimidos es del 95,1 %. Las concentraciones de brexpiprazol en el equilibrio se alcanzan dentro de los 10 a 12 días posteriores a la administración. La administración de un comprimido de brexpiprazol de 4 mg con una comida normal rica en grasas no afectó significativamente a la $C_{\text{máx}}$ o al AUC de brexpiprazol. Después de la administración única y múltiple una vez al día, la exposición a brexpiprazol ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aumenta en proporción a la dosis administrada. Basándose en estudios *in vivo*, brexpiprazol no es ni un sustrato ni un inhibidor de los transportadores de salida, como la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (RMF) 1, la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM).

Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol después de su administración intravenosa es alto ($1,56 \text{ l/kg} \pm 0,418 \text{ l/kg}$), lo cual indica una distribución extravascular. Brexpiprazol está muy unido a proteínas plasmáticas (más del 99 %), a la albúmina sérica y a la glucoproteína ácida- $\alpha 1$, y su unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática. Basándonos en los resultados de los estudios *in vitro*, la unión de brexpiprazol a las proteínas no se ve afectada por warfarina, diazepam ni digitoxina.

Biotransformación

Basándose en estudios de metabolismo *in vitro* utilizando citocromo P450 humano recombinante, se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por la CYP3A4 y la CYP2D6, lo que conduce a la formación de metabolitos oxidativos. Basándose en datos *in vitro*, brexpiprazol mostró poca o ninguna inhibición de otras isoenzimas de la CYP450. *In vivo*, el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por la CYP3A4 y la CYP2D6, lo que conduce a la formación de metabolitos oxidativos con un solo metabolito, DM-3411, presente en el plasma en una exposición mayor al 10 %.

En estado estacionario, DM-3411 representa entre un 23,1 % y un 47,7 % de la concentración de brexpiprazol (AUC) en plasma. Debe tenerse en cuenta que los estudios preclínicos *in vivo*, han demostrado que, a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes de brexpiprazol, las exposiciones a DM-3411 a nivel cerebral estaban por debajo del límite de detección. Por tanto, se considera que DM-3411 no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

Eliminación

Después de una sola dosis oral de brexpiprazol marcado con $[^{14}\text{C}]$, aproximadamente un 24,6 % y un 46 % de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente. Menos del 1 % de brexpiprazol inalterado se excretó en la orina y aproximadamente el 14 % de la dosis oral se recuperó sin cambios en las heces. El aclaramiento oral aparente del comprimido de brexpiprazol después de su administración una vez al día es de $19,8 (\pm 11,4) \text{ ml/h/kg}$. Después de la administración múltiple una vez al día de brexpiprazol, la semivida de eliminación terminal de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, es de 91,4 horas y 85,7 horas, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética (FC) en poblaciones especiales

Edad

Después de la administración de dosis únicas de brexpiprazol (2 mg), los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) mostraron una exposición sistémica a brexpiprazol similar ($C_{\text{máx}}$ y AUC) en comparación con los sujetos adultos (de 18 a 45 años; ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo

La evaluación FC de la población identificó el sexo como covariable estadísticamente significativa. Se calculó que la exposición (AUC) de brexpiprazol en mujeres fue un 25 % mayor que en los hombres (ver sección 4.8).

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 farmacocinética de brexpiprazol.

Genotipo de la CYP2D6

La evaluación farmacocinética poblacional muestra que los metabolizadores lentos de la CYP2D6 tienen un 47 % más de exposición al brexpiprazol en comparación con los metabolizadores rápidos (ver sección 4.2).

Tabaquismo

Basándose en estudios que utilizan enzimas hepáticas humanas *in vitro*, brexpiprazol no es un sustrato de la CYP1A2. Por lo tanto, fumar, no debe tener efectos sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

Insuficiencia renal

En sujetos ($n = 10$) con insuficiencia renal grave ($CL_{\text{cr}} < 30$ ml/minuto), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 3 mg) en comparación con sujetos sanos parejos se incrementó en un 68 %, mientras que su $C_{\text{máx}}$ no cambió. Para los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina $CL_{\text{cr}} < 60$ ml/minuto), la dosis máxima recomendada se reduce a 3 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En sujetos ($n = 22$) con diversos grados de insuficiencia hepática (Clases A, B, y C de Child-Pugh), el AUC de brexpiprazol oral (dosis única de 2 mg), en comparación con sujetos sanos, se incrementó en un 24 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, se incrementó en un 60 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y no cambió en los sujetos con insuficiencia hepática grave. Para los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Clases B, y C de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada se debe reducir a 3 mg una vez al día (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de FC con dosis múltiples (0,5, 1, 2, 3 o 4 mg/día) en 24 pacientes pediátricos de 13 a 17 años. El análisis de la FC poblacional indicó que la exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y AUC) a brexpiprazol en pacientes pediátricos (de 13 a 17 años) fue similar a la de los pacientes adultos en el intervalo de dosis de 0,5 a 4 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos se relacionaron principalmente con la actividad farmacológica exagerada de brexpiprazol. No pudieron establecerse márgenes de seguridad basados en el $AUC_{0-24\text{ h}}$ a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 4 mg/día en monos y ratas tanto hembras como machos.

Toxicidad cardiovascular

Tras la administración oral, brexpiprazol disminuyó la presión arterial y prolongó el intervalo QT en

estudios de seguridad farmacológica en perros machos conscientes, en estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos machos y hembras y en estudios de toxicidad juvenil en perros machos y hembras. El efecto de brexpiprazol sobre la reducción de la presión arterial se atribuye al bloqueo esperado de los adrenoceptores $\alpha 1$ en vasos sanguíneos periféricos.

Genotoxicidad, carcinogenicidad

Brexpiprazol no mostró ningún potencial genotóxico en estudios *in vitro* e *in vivo* que utilizan exposiciones clínicamente relevantes. Brexpiprazol administrado por vía oral no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho y hembra y en ratones machos a exposiciones de hasta 4,4 veces y 3,1 veces la DMRH. En ratones hembra, se observó una mayor incidencia de adenocarcinoma de glándula mamaria y carcinoma adenoescamoso, y adenoma de la glándula pituitaria, en exposiciones similares o incluso menores clínicamente relevantes: estos tumores endocrinos mediados por prolactina también se observaron en roedores con otros antipsicóticos y se desconoce su relevancia clínica.

Toxicidad para la reproducción

Tras la administración por vía oral, brexpiprazol no afectó a la fertilidad masculina en ratas, pero prolongó los diestros y disminuyó la fertilidad en ratas hembras a niveles de exposición similares o incluso menores que los logrados clínicamente con la DMRH. Se observaron aumentos significativos de las pérdidas previas a la implantación a niveles de hasta 4,1 veces la exposición clínica de la DMRH. En estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal, brexpiprazol no fue teratígeno en ratas tratadas por vía oral hasta los niveles de exposición (basados en los datos en ratas no gestantes) logrados clínicamente con la DMRH. En el conejo, se observaron malformaciones vertebrales en 3 fetos de 2 camadas con dosis orales de brexpiprazol tóxicas para la madre correspondientes a una exposición aproximadamente 16,5 veces la exposición clínica de la DMRH.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre/posnatal en ratas tras la administración de dosis tóxicas de brexpiprazol por vía oral a las madres, se observó un retraso en el crecimiento, en el desarrollo físico y alteración de la viabilidad de la descendencia.

Después de la administración por vía oral en ratas gestantes, se demostró la transferencia de brexpiprazol a fetos y a la leche a concentraciones que, en general, eran comparables con los niveles observados en la sangre materna.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

Brexpiprazol es muy persistente y muy bioacumulativo pero no tóxico para el medio ambiente: el posible enriquecimiento de brexpiprazol en las cadenas alimentarias terrestres podría ser un motivo de preocupación (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Agua purificada

Cubierta del comprimido

Hipromelosa (E 464)

Talco (E 553b)

Dióxido de titanio (E 171)

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, rojo, negro)

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, rojo)

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo)

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, negro)

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (rojo, negro)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

RXULTI 0,25 mg y 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/PVC.

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

10, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/PVC.

RXULTI 2 mg, 3 mg y 4 mg comprimidos recubiertos con película

28 o 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio/PVC.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede presentar un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/001 (28 comprimidos recubiertos con película)

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/002 (28 comprimidos recubiertos con película)

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/003 (10 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/18/1294/004 (28 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/18/1294/008 (56 comprimidos recubiertos con película)

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/005 (28 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/18/1294/009 (56 comprimidos recubiertos con película)

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/006 (28 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/18/1294/010 (56 comprimidos recubiertos con película)

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/18/1294/007 (28 comprimidos recubiertos con película)

EU/1/18/1294/011 (56 comprimidos recubiertos con película)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de julio de 2018

Fecha de la última renovación: 26 de mayo de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes
Z.I. les Bouillides
Sophia Antipolis
06560 Valbonne
Francia

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK 2500 Valby
Dinamarca

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,25 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 0,25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/003
EU/1/18/1294/004
EU/1/18/1294/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/005
EU/1/18/1294/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/006
EU/1/18/1294/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de brexpiprazol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1294/007
EU/1/18/1294/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

RXULTI 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película
RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película
brexpiprazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es RXULTI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RXULTI
3. Cómo tomar RXULTI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RXULTI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es RXULTI y para qué se utiliza

RXULTI contiene el principio activo brexpiprazol, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antipsicóticos.

Se usa para tratar la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes de 13 años o más, una enfermedad con síntomas tales como oír, ver o sentir cosas que no existen, desconfianza, habla y comportamiento incoherentes y abatimiento emocional. Las personas con esta afección también pueden sentirse deprimidas, culpables, ansiosas o tensas.

RXULTI puede ayudar a mantener los síntomas bajo control y prevenir recaídas durante el tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar RXULTI

No tome RXULTI

- si es alérgico al brexpiprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico de inmediato si

- presenta una combinación de fiebre, sudoración, respiración acelerada, rigidez muscular, adormecimiento y somnolencia (pueden ser signos de síndrome neuroléptico maligno).
- tiene pensamientos o sentimientos relacionados con hacerse daño o suicidarse. Los pensamientos y conductas suicidas son más probables al comienzo del tratamiento.
- su familia o cuidador notan que está desarrollando impulsos o ansias de comportarse de forma

inusual en usted y que no se puede resistir al impulso, instinto o tentación de llevar a cabo ciertas actividades que pueden dañarle a usted o a otros. Esto se denomina trastorno del control de los impulsos y puede incluir comportamientos como adicción al juego, ingesta excesiva de alimentos o gasto excesivo, apetito sexual anormalmente alto o preocupación por un aumento de los pensamientos y sentimientos sexuales. Su médico puede considerar ajustar o interrumpir la dosis.

- tiene alguna dificultad para tragar.
- tiene o ha tenido una cifra baja de glóbulos blancos en la sangre y tiene fiebre o cualquier otro signo de infección. Por ejemplo, este podría ser el caso si otros medicamentos le disminuyeron la cantidad de glóbulos blancos en el pasado. Su médico controlará regularmente los glóbulos blancos en su sangre para minimizar el riesgo de enfermedades llamadas leucopenia, neutropenia y agranulocitosis. Es importante que se haga un análisis de sangre con regularidad, ya que esto puede ser mortal. Su médico detendrá el tratamiento de inmediato si la cantidad de glóbulos blancos en su sangre es demasiado baja.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar RXULTI, o durante el tratamiento si tiene

- o ha tenido problemas cardíacos o antecedentes de accidente cerebrovascular, especialmente si sabe que tiene otros factores de riesgo que pueden favorecer un accidente cerebrovascular.
- demencia (pérdida de memoria y otras habilidades mentales) especialmente si usted tiene una edad avanzada.
- latidos cardíacos irregulares o si alguien más en su familia tiene antecedentes de latidos cardíacos irregulares (incluida la llamada prolongación del intervalo QT que se observa con la monitorización por ECG). Informe a su médico si toma otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- un desequilibrio electrolítico (problemas con la cantidad de sales en la sangre).
- o ha tenido tensión arterial baja o alta.
- antecedentes de coágulos de sangre, o si alguien más en su familia tiene antecedentes de coágulos de sangre, ya que los medicamentos para la esquizofrenia se han asociado con la formación de coágulos de sangre.
- o ha tenido mareos al ponerse de pie debido a un descenso de la presión arterial, lo que puede causar desmayos.
- o ha tenido problemas con sus movimientos, llamados síntomas extrapiramidales (SEP), en el pasado. Estos pueden incluir movimientos espasmódicos, espasmos, inquietud o movimientos lentos.
- o ha presentado alguna vez o comienza a presentar inquietud e incapacidad para quedarse quieto. Estos síntomas pueden ocurrir tempranamente durante el tratamiento. Informe a su médico si esto sucede.
- diabetes o factores de riesgo para la diabetes (por ejemplo, la obesidad o que alguien más en su familia tenga diabetes). Su médico debe controlar la concentración de azúcar en la sangre con regularidad, ya que puede aumentar con este medicamento. Los signos de concentraciones altas de azúcar en la sangre son: sed excesiva, grandes cantidades de orina, aumento del apetito y sensación de debilidad.
- antecedentes de convulsiones (ataques) o epilepsia.
- o alguna vez ha inhalado alimentos, ácido del estómago o saliva han pasado hacia los pulmones, causando una enfermedad llamada neumonía por aspiración.
- un aumento de las concentraciones de la hormona prolactina o tiene un tumor en la glándula pituitaria.

Aumento de peso

Este medicamento puede causar un aumento de peso significativo, que puede afectar a su salud. Por lo tanto, su médico controlará su peso y las grasas en la sangre regularmente.

Temperatura corporal

Mientras tome RXULTI, debe evitar acalorarse o deshidratarse. No haga ejercicio en exceso y beba mucha agua.

Niños y adolescentes

Los niños menores de 13 años de edad no deben tomar este medicamento. La seguridad y eficacia en estos pacientes no se ha evaluado.

Otros medicamentos y RXULTI

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

RXULTI puede aumentar el efecto de los medicamentos utilizados para disminuir la presión arterial. Asegúrese de informar a su médico si toma un medicamento para mantener la presión arterial bajo control.

Recibir RXULTI con algunos medicamentos puede significar que el médico tendrá que cambiar la dosis de RXULTI o los otros medicamentos. Es especialmente importante mencionar los siguientes medicamentos a su médico:

- medicamentos para corregir el ritmo cardíaco (como quinidina),
- antidepresivos o medicamentos a base de plantas utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad (como fluoxetina, paroxetina, hierba de san Juan),
- medicamentos para tratar infecciones por hongos (antifúngicos) (como ketoconazol, itraconazol),
- ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH (como ritonavir),
- anticonvulsivos utilizados para tratar la epilepsia (como la carbamazepina y el fenobarbital),
- antibióticos para tratar infecciones bacterianas (como la claritromicina),
- ciertos antibióticos utilizados para tratar la tuberculosis (como la rifampicina),
- medicamentos como el moxifloxacino (un antibiótico) conocidos por prolongar el intervalo QT (una medida importante del funcionamiento de su corazón en un electrocardiograma [ECG]),
- medicamentos que cambian las concentraciones de sal en su organismo (causando el llamado desequilibrio electrolítico); por ejemplo, comprimidos hidrosolubles como la furosemida y la bendroflumetiazida.
- medicamentos que aumentan una enzima llamada creatina fosfocinasa (CFC); por ejemplo, medicamentos conocidos como estatinas, como la simvastatina, para reducir los niveles de colesterol en sangre,
- medicamentos que tienen un efecto sobre el sistema nervioso central como la codeína (un antitusivo) o la morfina (utilizada para tratar el dolor intenso).

RXULTI con alimentos y alcohol

RXULTI se puede tomar con o sin alimentos. El alcohol debe evitarse ya que puede influir en cómo funciona este medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar RXULTI durante su embarazo. Si está en edad fértil, debe usar anticonceptivos eficaces mientras toma RXULTI. Los bebés de madres que toman este medicamento durante los últimos tres meses de embarazo pueden presentar los siguientes síntomas: temblores, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, inquietud, problemas para respirar y dificultad para alimentarse. Si su bebé tiene alguno de estos síntomas, debe usted contactar con su médico.

Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando RXULTI. Su médico tendrá en cuenta el beneficio del tratamiento para usted y el beneficio de la lactancia para su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Existe la posibilidad de que el medicamento pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Compruebe que no se siente mareado o somnoliento antes de comenzar a conducir o manejar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que sepa que este

medicamento no le afecta de manera negativa.

RXULTI contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar RXULTI

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El medicamento generalmente se le administrará en dosis crecientes de la siguiente manera:

Para adultos:

- durante los primeros 4 días, tome un comprimido recubierto con película de 1 mg por día,
- del día 5 al 7, tome dos comprimidos recubiertos con película de 1 mg por día,
- a partir del día 8 en adelante, tome un comprimido recubierto con película de la dosis recetada por su médico cada día.

Para pacientes pediátricos:

- durante los primeros 4 días, tome un comprimido recubierto con película de 0,5 mg por día,
- del día 5 al 7, tome un comprimido recubierto con película de 1 mg por día,
- a partir del día 8 en adelante, tome un comprimido recubierto con película de la dosis recetada por su médico cada día.

Sin embargo, su médico puede recetarle una dosis más baja o más alta hasta un máximo de 4 mg una vez al día.

No importa si toma el medicamento con o sin alimentos.

Si estaba tomando otros medicamentos para tratar la esquizofrenia antes de comenzar el tratamiento con RXULTI, su médico decidirá si suspende el otro medicamento gradualmente o de inmediato y cómo ajustar la dosis de RXULTI. Su médico también le informará sobre cómo actuar si cambia de RXULTI a otros medicamentos.

Pacientes con problemas renales

Si tiene problemas renales, su médico le puede ajustar la dosis de este medicamento.

Pacientes con problemas hepáticos

Si tiene problemas hepáticos, su médico le puede ajustar la dosis de este medicamento.

Si toma más RXULTI del que debe

Si ha tomado más RXULTI que la dosis que le han prescrito, contacte de inmediato con su médico o con el hospital más cercano. Recuerde llevar consigo el envase del medicamento para que quede claro lo que ha tomado.

Si olvidó tomar RXULTI

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y tome la dosis siguiente a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si se olvida de dos o más dosis, consulte a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con RXULTI

Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, perderá sus efectos. Aunque se encuentre mejor, no modifique ni interrumpa su dosis diaria de RXULTI a menos que se lo indique su médico, ya que los síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento, puede presentar estos efectos adversos graves que requieren atención médica urgente.

Informe a su médico **de inmediato** si tiene:

- pensamientos o sentimientos relacionados con hacerse daño o suicidarse o un intento de suicidio (*efecto adverso poco frecuente* - puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).
- una combinación de fiebre, sudoración, rigidez muscular y somnolencia. Estos podrían ser síntomas del llamado síndrome neuroléptico maligno (no se sabe cuántas personas se ven afectadas).
- irregularidades en el ritmo cardíaco que pueden deberse a impulsos nerviosos anormales en el corazón, lecturas anormales durante el examen cardíaco (ECG) de la prolongación del intervalo QT - no se sabe cuántas personas están afectadas.
- síntomas relacionados con coágulos de sangre en las venas, sobre todo de las piernas (sus síntomas son hinchazón, dolor y enrojecimiento de la pierna), que pueden desplazarse por los vasos sanguíneos hasta los pulmones y causar dolor torácico y dificultad para respirar (*efecto adverso poco frecuente* - puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- durante los análisis de sangre, su médico puede encontrar cantidades elevadas de prolactina en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta de 1 de cada 10 personas):

- erupción cutánea,
- aumento de peso,
- acatisia (una sensación incómoda de inquietud interna y una necesidad imperiosa de moverse constantemente),
- mareo,
- temblores,
- somnolencia,
- diarrea,
- náuseas,
- dolor en la parte superior del abdomen,
- dolor de espalda,
- dolor en brazos o piernas o en ambos,
- durante los análisis de sangre, puede que su médico encuentre mayores cantidades de creatina cinasa (también llamada creatina fosfoquinasa) en la sangre (enzima importante para el funcionamiento muscular).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta de 1 de cada 100 personas):

- reacción alérgica (por ejemplo, hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picor, urticaria),
- parkinsonismo: afección médica con muchos síntomas variados que incluyen movimientos lentos o disminuidos, lentitud de pensamiento, tirones al doblar las extremidades (rigidez en rueda dentada), arrastrar los pies, dar pasos, temblores, poca o nula expresión facial, rigidez muscular, babeo,
- mareos al ponerse de pie debido a una caída de la presión arterial, lo que puede causar desmayos,
- tos,

- caries dentales,
- flatulencia,
- dolor muscular,
- tensión arterial alta,
- durante los análisis de sangre, su médico puede encontrar cantidades elevadas de triglicéridos en la sangre,
- durante los análisis de sangre, su médico puede encontrar elevaciones en las enzimas hepáticas.

Otros efectos adversos (no se sabe cuántas personas se ven afectadas):

- convulsiones,
- debilidad muscular, sensibilidad o dolor y particularmente, si al mismo tiempo, se siente mal, tiene una temperatura alta o tiene orina oscura. Pueden ser causados por un deterioro muscular anormal que puede ser potencialmente mortal y provocar problemas renales (una afección que se conoce como rabdomiólisis),
- síntomas de abstinencia en recién nacidos si la madre ha tomado este medicamento durante el embarazo,
- incapacidad de resistir el impulso, instinto o tentación de realizar una acción que puede ser dañina para usted o para otros, pudiendo incluir:
 - fuerte impulso de jugar excesivamente a pesar de las serias consecuencias personales o familiares,
 - interés sexual alterado o aumentado y comportamiento preocupante para usted o para otros, por ejemplo, aumento del apetito sexual,
 - compra excesiva incontrolable,
 - atracón (ingesta de grandes cantidades de comida en un corto periodo de tiempo) o ingesta compulsiva (ingesta de más comida de lo normal y más de la necesaria para satisfacer el hambre).

Informe a su médico si presenta alguno de estos comportamientos; él le explicará la manera de manejar o reducir los síntomas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RXULTI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el estuche exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RXULTI comprimidos recubiertos con película

- El principio activo es brexpiprazol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 0,25 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de brexpiprazol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de brexpiprazol.
Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de brexpiprazol.

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato (ver sección 2 «RXULTI contiene lactosa»), almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, agua purificada.

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E 464), talco (E 553b), dióxido de titanio (E 171).

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, rojo, negro)

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, rojo)

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo)

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (amarillo, negro)

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

Óxido de hierro (E 172) (rojo, negro)

Aspecto del producto y contenido del envase

RXULTI 0,25 mg comprimidos recubiertos con película

Marrón claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 0.25 en una de las caras.

RXULTI 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Naranja claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 0.5 en una de las caras.

RXULTI 1 mg comprimidos recubiertos con película

Amarillo claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 1 en una de las caras.

RXULTI 2 mg comprimidos recubiertos con película

Verde claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 2 en una de las caras.

RXULTI 3 mg comprimidos recubiertos con película

Morado claro, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 3 en una de las caras.

RXULTI 4 mg comprimidos recubiertos con película

Blanco, redondo, de 6 mm de diámetro, liso, convexo y borde biselado, grabado con BRX y 4 en una de las caras.

Los comprimidos de RXULTI se suministran en un blíster de aluminio/PVC que contiene 10, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Elaiapharm
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides-Sophia Antipolis,
06560 Valbonne
Francia

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 79 79
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 79 79
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 644 82 63
Tel.: +385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.