



REXULTI[®]

LUNDBECK BRASIL LTDA

Comprimidos revestidos

0.5 mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REXULTI® comprimidos revestidos

brexpiprazol

APRESENTAÇÃO

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO

VIA ORAL

REXULTI® comprimidos revestidos 0,5 mg ou 1 mg estão disponíveis em caixas de cartolina contendo 10 ou 30 comprimidos.

REXULTI® comprimidos revestidos de 2 mg e 3 mg estão disponíveis em caixas de cartolina contendo 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

REXULTI® 0,5 mg: contém 0,5 mg de brexpiprazol (substância ativa desse medicamento). Contém também lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

REXULTI® 1 mg: contém 1 mg de brexpiprazol (substância ativa desse medicamento). Contém também lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

REXULTI® 2 mg: contém 2 mg de brexpiprazol (substância ativa desse medicamento). Contém também lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido férrico (II, III)/óxido de ferro preto.

REXULTI® 3 mg: contém 3 mg de brexpiprazol (substância ativa desse medicamento). Contém também lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido férrico (II, III)/óxido de ferro preto.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

O REXULTI® é indicado para o tratamento de:

- Transtorno depressivo maior (TDM), como tratamento adjuvante aos antidepressivos em pacientes adultos.
- Esquizofrenia: Rexulti® é indicado para o tratamento dos sintomas da esquizofrenia em pacientes adultos e pediátricos com 13 anos completos ou acima.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1. SEGURANÇA PRÉ CLÍNICA

Abuso/propensão: o brexpiprazol não mostrou potencial para produzir dependência física em ratos nem um

efeito de reforço em macacos rhesus. Em um estudo de propensão ao abuso do medicamento em ratos, não houve evidência de sinais de abstinência sugestivos de dependência física. Não se considera que o brexpiprazol tenha potencial de produzir dependência física.

2.1.1. Carcinogenicidade, mutagênese e comprometimento da fertilidade

O potencial carcinogênico de brexpiprazol ao longo da vida foi avaliado em um estudo de dois anos em camundongos ICR e ratos Sprague-Dawley. O brexpiprazol foi administrado por via oral (gavagem) durante dois anos a camundongos em doses de 0,75, 2 e 5 mg/kg/dia (0,9 a 6,1 vezes a dose máxima recomendada a humanos [DMRH] de 4 mg por via oral para um paciente de 60 kg com base na área da superfície corporal). Não houve aumento na incidência de tumores em machos em qualquer grupo de dose. Em camundongos fêmeas, houve aumento na incidência de adenocarcinoma das glândulas mamárias e carcinoma adenoescamoso e adenoma *pars distalis* [da parte distal] da hipófise. O brexpiprazol foi administrado por via oral (gavagem) por dois anos a ratos em doses de 1, 3 e 10 mg/kg/dia em ratos machos ou 3, 10 e 30 mg/kg/dia em ratos fêmeas (para machos, 2,4 a 24,3 vezes e para fêmeas, 7,3 a 72,9 vezes a DMRH oral de 4 mg para um paciente de 60 kg com base na área da superfície corporal). A administração em longo prazo de brexpiprazol a ratos não induziu lesões neoplásicas.

Foram observadas alterações proliferativas e/ou neoplásicas nas glândulas mamárias e hipófise de roedores após a administração crônica de antipsicóticos e que são consideradas mediadas pela prolactina. O potencial de brexpiprazol em aumentar o nível sérico de prolactina foi demonstrado tanto em camundongos quanto em ratos. Desconhece-se a relevância do risco em humanos relativos aos achados de tumores endócrinos mediados por prolactina em roedores.

O potencial mutagênico do brexpiprazol foi testado no ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no ensaio de mutação gênica direta precoce *in vitro* em células de linfoma de camundongo, no ensaio de aberração cromossômica *in vitro* em células do ovário de hamster chinês (CHO), no ensaio em micronúcleos *in vivo* em ratos e no ensaio de síntese não programada de DNA em ratos. O brexpiprazol foi mutagênico e clastogênico nos ensaios *in vitro* com células de mamíferos, mas isso ocorreu em doses que induziram a citotoxicidade. Não foi observada mutagenicidade ou genotoxicidade em outros estudos. Com base na suficiência das provas, não se considera que brexpiprazol apresente um risco genotóxico a humanos em doses e exposições terapêuticas.

O brexpiprazol foi administrado uma vez ao dia por gavagem oral a ratos fêmeas em doses de 0, 0,3, 3 ou 30 mg/kg/dia antes do acasalamento com machos não tratados e continuando até a concepção e implantação. Observou-se ciclo estral prolongado e fertilidade reduzida em 3 e 30 mg/kg/dia. em 30 mg/kg/dia, observou-se um leve prolongamento da fase de acasalamento e perdas pré-implantação significativamente elevadas. O nível sem efeito adverso observado com o brexpiprazol foi 0,3 mg/kg/dia (0,7 vez a DMRH oral de 4 mg para um paciente de 60 kg com base na área da superfície corporal).

O brexpiprazol foi administrado uma vez ao dia por gavagem oral a ratos machos em 0, 3, 10 ou 100 mg/kg/dia. Após 63 dias de administração, os machos tratados foram colocados no mesmo espaço para convivência com fêmeas não tratadas por, no máximo, 14 dias. Não foram observadas diferenças perceptíveis na duração do acasalamento ou índices de fertilidade em nenhum grupo tratado com o brexpiprazol.

2.1.2. Efeitos teratogênicos

O brexpiprazol não foi teratogênico e não causou efeitos adversos no desenvolvimento em estudos de toxicidade de desenvolvimento nos quais ratos e coelhos prenhes receberam o brexpiprazol durante o período de organogênese em doses de até 30 mg/kg/dia (73 vezes e 146 vezes para ratos e coelhos, respectivamente, a DMRH oral de 4 mg/dia para um paciente de 60 kg com base na área de superfície corporal, com as respectivas exposições em ratos e coelhos (área sob a curva plasmática ou AUC plasmática) de 3,3 vezes e 5,9 vezes a exposição clínica na DMRH de 4 mg/dia).

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos (a 150 mg/kg/dia, uma dose que induziu toxicidade materna), observou-se redução do peso corporal, ossificação retardada e incidência elevada de variações viscerais e esqueléticas nos fetos.

2.1.3. Toxicidade cardiovascular

Observou-se pressão arterial reduzida e intervalo QT e QTc prolongado em cães conscientes no estudo de

segurança farmacológica, no estudo de 13 semanas de toxicidade de doses repetidas em macacos e no estudo de toxicidade juvenil com cães. Foi sugerido que o efeito de brexpiprazol sobre a redução da pressão arterial era devido a um bloqueio de adrenoreceptores α_1 nos vasos sanguíneos periféricos, o que é compatível com o perfil farmacológico para este composto.

2.2. ESTUDOS EM HUMANOS

2.2.1. Transtorno Depressivo Maior

A eficácia do brexpiprazol no tratamento adjuvante do transtorno depressivo maior (TDM) foi demonstrada em três estudos de 6 semanas, controlados por placebo, de doses fixas e em um estudo clínico de doses flexíveis com uma referência ativa, em pacientes adultos que atendiam aos critérios do DSM-IV-TR para TDM, com ou sem sintomas de ansiedade, que tiveram uma resposta inadequada à terapia anterior com antidepressivos (1 a 3 cursos) no episódio atual e que também demonstraram uma resposta inadequada ao longo das 8 semanas de tratamento prospectivo com antidepressivos (escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberação controlada, sertralina, duloxetina de liberação retardada ou venlafaxina de liberação prolongada). A resposta inadequada durante a fase de tratamento prospectivo com antidepressivos (AD) foi definida como a apresentação de sintomas persistentes sem melhora substancial ao longo de todo o curso de tratamento.

A medida de eficácia primária foi a alteração desde o início até a semana 6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), uma escala de 10 itens aplicada por um clínico, utilizada para avaliar o grau da sintomatologia depressiva (tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, sono reduzido, apetite reduzido, dificuldade de concentração, lassidão, incapacidade de sentir, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas). A principal medida de eficácia secundária foi a Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), um instrumento de autoavaliação de 3 itens utilizado para avaliar o impacto da depressão em três domínios de funcionalidade (trabalho/escola, vida social e vida familiar) com cada item podendo ser pontuado de 0 (de nenhuma forma) a 10 (extremo).

Na randomização, a pontuação total média na MADRS foi 27. Nos três estudos de 6 semanas, controlados por placebo, brexpiprazol 2 mg/dia e 3 mg/dia +AD demonstraram eficácia sobre placebo +AD na redução das pontuações totais médias na MADRS. O brexpiprazol 2 mg/dia e 3 mg/dia +AD também demonstraram eficácia sobre o placebo +AD na melhora da funcionalidade de acordo com a pontuação média na SDS. No estudo de doses flexíveis, o brexpiprazol 2 a 3 mg/dia +AD também mostrou melhorar de forma estatisticamente significativa a pontuação total na MADRS em relação a placebo + AD. Os resultados das medidas de eficácia primária e secundária principal tanto para os estudos de doses fixas quanto para o de doses flexíveis são mostrados a seguir. Nos três estudos clínicos de doses fixas, a análise agrupada da taxa de resposta corroborou a eficácia de brexpiprazol 2 mg/dia e 3 mg/dia + AD. A taxa de resposta foi mais alta no grupo de brexpiprazol 2 e 3 mg/dia + AD (28%) em comparação a placebo + AD (21,1%).

Um exame dos subgrupos populacionais não revelou evidência de resposta diferencial com base na idade, sexo, raça ou escolha do antidepressivo prospectivo.

Tabela 1 - Resumo dos Resultados de Eficácia dos Estudos Pivotalis no Tratamento Adjuvante no TDM

Estudo	Grupo de Tratamento	N	Pontuação Média no Período Basal (SD)	Mudança LS Média do Período Basal (SE)	Diferença ^a Subtraído o Placebo (95% CI)
Medida de Eficácia Primária: MADRS					
1	Brexpiprazol (2 mg/dia) + AD*	175	26,87 (5,71)	-8,36 (0,64)	-3,21 (-4,87; -1,54)
	Placebo + AD	178	27,32 (5,64)	-5,15 (0,63)	--
2	Brexpiprazol (3 mg/dia) + AD	213	26,48 (5,29)	-8,29 (0,53)	-1,95 (-3,39; -0,51)
	Placebo + AD	203	26,46 (5,20)	-6,33 (0,53)	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dia) + AD*	191	27,05 (5,67)	-10,4 (0,63)	-2,30 (-3,97; -0,62)
	Placebo + AD	192	26,20 (6,20)	-8,07 (0,61)	--
4	Brexpiprazol (2-3 mg/dia) + AD	191	25,28 (5,02)	-6,04 (0,43)	-1,48 (-2,56; -0,39)

Placebo + AD	205	25,39 (5,19)	-4,57 (0,41)	--
--------------	-----	--------------	--------------	----

Principal Medida de Eficácia Secundária: SDS					
1	Brexpiprazol (2 mg/dia) + AD	167	6,03 (1,94)	-1,35 (0,17)	-0,46 (-0,88; -0,03)
	Placebo + AD	170	6,34 (2,15)	-0,89 (0,17)	--
2	Brexpiprazol (3 mg/dia) + AD	201	5,81 (2,25)	-1,26 (0,15)	-0,48 (-0,88; -0,08)
	Placebo + AD	194	5,62 (1,90)	-0,78 (0,15)	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dia) + AD	187	5,61 (2,35)	-1,63 (0,18)	-0,22 (-0,66; 0,23)
	Placebo + AD	200	5,60 (2,17)	-1,41 (0,17)	--
4	Brexpiprazol (2 -3 mg/dia) + AD	191	5,57 (1,74)	-0,97 (0,12)	-0,23 (-0,52; 0,07)
	Placebo + AD	205	5,73 (1,95)	-0,74 (0,11)	--

SD=desvio padrão; SE=erro padrão; Média LS=média dos mínimos quadrados; CI=intervalo de confiança não ajustado;

AD =antidepressivo

* Dose significativamente superior ao placebo

^a Diferença (produto menos placebo) na alteração da média dos mínimos quadrados desde o início.

Referências:

- Thase ME et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. J Clin Psychiatry. 2015; 76(9):1224-1231.
- Thase ME et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry. 2015; 76(9):1232-1240.

2.2.2. Esquizofrenia

A eficácia do brexpiprazol em adultos foi demonstrada em três estudos clínicos de doses fixas, controlados por placebo, de 6 semanas, em pacientes com esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV-TR para esquizofrenia.

O desfecho primário de eficácia de ambos os estudos foi a alteração desde o início até a Semana 6 na Pontuação Total da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), usando análise de MMRM. O instrumento primário para avaliar a eficácia foi a Escala de Síndrome Positiva e Negativa, um inventário validado de múltiplos itens, composto por cinco fatores para avaliar sintomas positivos, sintomas negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade/excitação e ansiedade/depressão. A pontuação total da PANSS pode variar de 30 (sintomas ausentes) a 210 (extrema).

O principal desfecho secundário para ambos os estudos foi alteração desde o início até a Semana 6 na pontuação total da Escala de Impressão Clínica Global - Gravidade da Doença (CGI-S), uma escala validada aplicada pelo clínico que mede o estado atual da doença do paciente e o estado clínico geral em uma escala de 1 (normal, nem um pouco doente) a 7 pontos (extremamente doente).

Em dois estudos clínicos de doses fixas, o brexpiprazol 4 mg/dia demonstrou eficácia sobre o placebo na Pontuação Total da PANSS e demonstrou uma melhora mais significativa na pontuação da CGI-S em comparação ao placebo. Em dois estudos de doses fixas, o brexpiprazol 2 mg/dia demonstrou eficácia sobre o placebo na Pontuação Total da PANSS. Os resultados dos parâmetros de eficácia primária e principal secundária para os estudos de doses fixas são mostrados a seguir. Nos três estudos clínicos de doses fixas, a análise agrupada de taxa de resposta corroborou a eficácia do brexpiprazol 2 mg/dia e 4 mg/dia. A taxa de resposta foi maior nos grupos de brexpiprazol 4 mg/dia (42,5%) e 2 mg/dia (39,0%), em comparação ao placebo (28,5%).

Os efeitos do brexpiprazol foram avaliados por diversos desfechos secundários pré-especificados; aspectos específicos de sintomas de esquizofrenia (Pontuação da Subescala Positiva da PANSS, Pontuação de Subescala Negativa da PANSS, pontuação do Componente de Excitação da PANSS (PEC), fatores de Marber da PANSS Positivo, Negativo, Pensamentos Desorganizados, Hostilidade/Excitação e Ansiedade/Depressão), melhora na

Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I) e funcionamento (Escala de Desempenho Pessoal e Social e Avaliação Global de Funcionamento (GAF, estudo de manutenção 5 apenas). Análises de resposta (definida como melhora de 30% na Pontuação Total da PANSS em comparação ao início e uma pontuação da CGI-I de 1 (grande melhora) ou 2 (boa melhora) e descontinuação por falta de eficácia também foram realizadas. No estudo 1, houve melhora na alteração desde o início até a semana 6 para o brexpiprazol em comparação ao placebo foi observada nas pontuações de Subescala Positiva da PANSS (2 mg e 4 mg) e Negativa da PANSS (2 mg e 4 mg), na pontuação PEC (2 mg e 4 mg), nas pontuações dos fatores de Marder da PANSS para Subescala Positiva, Negativa, Pensamento Desorganizado e Hostilidade/Excitação descontroladas (2 mg e 4 mg), na pontuação da CGI-I (2 mg e 4 mg) e na pontuação da PSP (2 mg); a taxa de resposta para o brexpiprazol na semana 6 (2 mg e 4 mg) foi maior, e a descontinuação por falta de eficácia (4 mg/dia) menor que aquela observada no placebo. No estudo 2, houve melhora na alteração desde o início até a semana 6 para o brexpiprazol em comparação ao placebo nas pontuações da Subescala Positiva e Negativa da PANSS, pontuação da PEC, pontuações dos fatores de Marder da PANSS para Subescala Negativa, Pensamento Desorganizado e Hostilidade/Excitação descontrolada na dose de 4 mg e fator Marder da PANSS de Ansiedade/Depressão nas doses de 2 mg e 4 mg; pontuação CGI-I (2 mg e 4 mg) e pontuação PSP (4 mg); taxa de resposta na semana 6 foi maior para o brexpiprazol em comparação ao placebo para a dose de 4 mg. No estudo 3, houve melhora na alteração desde o início até a semana 6 para o brexpiprazol em comparação ao placebo na pontuação da Subescala Negativa da PANSS (2 mg e 4 mg), na pontuação da PEC (2 mg), nas pontuações dos Sintomas Negativos dos Fatores de Marder da PANSS (2 mg e 4 mg), Pensamento Desorganizado e Ansiedade/Depressão (ambos 2 mg).

O exame de subgrupos de população baseados em idade, sexo e raça não mostrou nenhuma evidência estatística de capacidade de resposta diferencial.

Tabela 2 Resumo dos Resultados de Eficácia para Estudos Pivotalis sobre Esquizofrenia

Estudo	Grupo de Tratamento	N	Pontuação Média no Período Basal (SD)	Mudança LS Média do Período Basal (SE)	Diferença ^a Subtraído o Placebo (95% CI)
Medição de Eficácia Primária: PANSS					
1	brexpiprazol (2 mg/dia)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)
	brexpiprazol (4 mg/dia)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--
2	brexpiprazol (2 mg/dia)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)
	brexpiprazol (4 mg/dia)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--
3	brexpiprazol (2 mg/dia) *	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)
	brexpiprazol (4 mg/dia)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--
Medição da Principal Eficácia Secundária: CGI-S					
1	brexpiprazol (2 mg/dia) *	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)
	brexpiprazol (4 mg/dia) *	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--
2	brexpiprazol (2 mg/dia)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)
	brexpiprazol (4 mg/dia) *	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--
3	brexpiprazol (2 mg/dia)	113	4,80 (0,78)	-0,85	-0,28 (-0,58, 0,03)

brexpiprazol (4 mg/dia)	109	4,71 (0,75)	-0,62	-0,05 (-0,37, 0,26)
Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,57	--

SD=desvio padrão; SE=erro padrão; Média LS Mean=média dos quadrados mínimos; IC=intervalo de confiança não ajustado

* Valor P demonstrado de dose < 0,05

^a Diferença (medicamento menos placebo) na alteração desde o início na média de quadrados mínimos

Manutenção: A segurança e a eficácia do brexpiprazol como tratamento de manutenção em adultos com esquizofrenia com idades de 18 a 65 anos foram demonstradas em uma fase de manutenção de 52 semanas de um estudo randomizado de retirada. Uma análise interina pré-especificada demonstrou um tempo significativamente maior até a recidiva iminente em pacientes randomizados para o grupo do brexpiprazol (1 mg/dia e 4 mg/dia) em comparação a pacientes tratados com placebo e o estudo foi subsequentemente encerrado precocemente, já que a manutenção da eficácia foi demonstrada. A análise final demonstrou um tempo maior até a recidiva iminente em pacientes randomizados para o grupo do brexpiprazol em comparação a pacientes tratados com placebo. O principal desfecho secundário, a proporção de pacientes que atenderam aos critérios para recidiva iminente, foi menor no grupo de pacientes tratados com o brexpiprazol (13,5%) em comparação ao grupo de placebo (38,5%). O brexpiprazol reduziu o risco de recidiva iminente em 71% em comparação ao placebo. O brexpiprazol melhorou a sintomatologia clínica (conforme avaliada por PANSS, CGI-S e CGI-I [LOCF]) e funcionamento (conforme avaliado por GAF [LOCF]) durante a fase de estabilização. Essas melhoras foram mantidas durante a fase de manutenção duplo-cega de 52 semanas em pacientes administrando brexpiprazol, enquanto pacientes randomizados para placebo demonstraram deterioração nas pontuações da PANSS, CGI-S, CGI-I e GAF [LOCF]. O brexpiprazol manteve o controle dos sintomas e do funcionamento em comparação ao placebo.

Referências:

- Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(9): 870-880.
- Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, et al. Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizophrenia: review of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Schizophr Res*. 2016; 174(1-3): 82-92.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1. Farmacodinâmica

O brexpiprazol tem alta afinidade ($K_i < 5$ nM) para múltiplos receptores monoaminérgicos o que inclui os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT₇, os receptores dopaminérgicos D₂ e D₃, e os receptores noradrenérgicos α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} e α_{2C} . O brexpiprazol age como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, D₂ e D₃ e como um antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , e α_{2C} . O brexpiprazol apresenta afinidade moderada para o receptor histamínico H₁ (19 nM) e uma afinidade muito fraca para o receptor muscarínico M₁ (67% de inibição a 10 μ M). A ocupação dose-resposta e a relação de exposição cérebro/plasma foram determinadas *in vivo* ou *ex vivo*, em estudos pré-clínicos, para os receptores D₂/D₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT₆, e 5-HT₇ bem como para os transportadores 5-HT. Estes resultados são consistentes com as afinidades relativas de ligação *in vitro* e indicam que o brexpiprazol apresenta atividade potente em vários alvos no sistema nervoso central (SNC) em exposição plasmática relevante.

Apesar da baixa atividade intrínseca no receptor D₂ e do potente efeito antipsicótico, o brexpiprazol demonstrou pouca suscetibilidade para catalepsia (modelo animal para efeitos adversos extrapiramidais) e para indução de discinesia tardia (indicador de aumento da sensibilidade pós-sináptica dos receptores D₂). O potencial desses efeitos foi similar ou menor que o de outros agentes antipsicóticos. O brexpiprazol demonstrou uma tendência muito fraca para induzir ptose (modelo animal para sedação) e sua relativamente baixa afinidade de ligação ao receptor H₁ comparada à afinidade para o receptor D₂ sugeriria ainda um baixo potencial de efeito sedativo relacionado ao receptor H₁.

O brexpiprazol não prolongou QTcI ou QTcF médios na faixa de dose clínica (4 mg) ou supra terapêutica (12 mg), e não foi observada correlação entre as concentrações de brexpiprazol e o prolongamento de QTcI ou QTcF. Não foram observadas alterações categóricas aparentes dose-dependentes no QTc e na dose do brexpiprazol.

3.1.1. Mecanismo de ação

O brexpiprazol é um modulador da atividade serotoninérgica-dopaminérgica.

O brexpiprazol liga-se com alta afinidade a múltiplos receptores de serotonina, dopamina e receptores noradrenérgicos. Embora o mecanismo de ação preciso do brexpiprazol no tratamento de transtornos psiquiátricos seja desconhecido, acredita-se que a farmacologia do brexpiprazol seja mediada por uma combinação de alta afinidade de ligação e atividades funcionais em múltiplos receptores monoaminérgicos. Ele apresenta uma atividade moduladora nos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico que combina uma atividade agonista parcial nos receptores serotoninérgico 5-HT_{1a} e dopaminérgico D₂ com uma atividade antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2a}, com altas afinidades semelhantes em todos esses receptores (K_i: 0,1-0,5 nM). O brexpiprazol também apresenta atividade antagonista no sistema noradrenérgico $\alpha_{1b/2c}$ com uma afinidade na mesma faixa de K_i subnanomolar (K_i: 0,2-0,6 nM). A atividade agonista parcial 5-HT_{1a}/D₂ em combinação com o antagonismo dos receptores 5-HT_{2a} e $\alpha_{1b/2c}$ do brexpiprazol pode contribuir para a sua eficácia antipsicótica e antidepressiva.

3.2. FARMACOCINÉTICA

3.2.1. Absorção

O brexpiprazol é bem absorvido após a administração do comprimido, com pico de concentração plasmática cerca de 4 horas após a administração de uma dose única e, biodisponibilidade oral absoluta do comprimido de 95,1%. As concentrações de brexpiprazol no estado de equilíbrio são atingidas em cerca de 10-12 dias após a administração. O brexpiprazol pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração da dose de 4 mg do brexpiprazol com uma refeição padrão com alto teor de gordura não afetou significativamente a concentração máxima (C_{máx}) ou a AUC do brexpiprazol. Após administração única diária e múltiplas administrações uma vez ao dia, a exposição ao brexpiprazol (C_{máx} e AUC) aumenta em proporção à dose administrada. Estudos *in vitro* de brexpiprazol não indicam que o brexpiprazol seja um substrato de transportadores de efluxo, como MDRI (glicoproteína-P) e BCRP.

3.2.2. Distribuição

O volume de distribuição do brexpiprazol após administração intravenosa é alto (1.56±0.418 L/kg), indicando uma distribuição extravascular. O brexpiprazol é altamente ligado às proteínas plasmáticas (maior que 99%), à albumina sérica e à glicoproteína α_1 -ácida, e sua ligação às proteínas não é afetada por insuficiência renal ou hepática. Com base nos resultados de estudos *in vitro*, a ligação do brexpiprazol às proteínas não é afetada pela varfarina, diazepam e digitoxina.

3.2.3. Metabolismo e eliminação

Com base nos estudos de metabolismo *in vitro* do brexpiprazol usando citocromo P450 humano recombinante (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), demonstrou-se que o metabolismo do brexpiprazol é mediado principalmente por CYP3A4 e CYP2D6. Também foi avaliado o potencial inibitório *in vitro* do brexpiprazol sobre MDR1 (glicoproteína-P), OAT1, OAT3, OCT2, transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1), MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 e OCT1; o brexpiprazol foi identificado somente como um possível inibidor do transportador de efluxo BCRP, mas não foi considerado um inibidor dos outros transportadores testados.

In vivo, o brexpiprazol é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP2D6. Após administrações de doses únicas e múltiplas, o brexpiprazol e um metabólito principal, DM 3411, são as porções predominantes do fármaco na circulação sistêmica. Em estado de equilíbrio, DM-3411 representa 23,1-47,7% da exposição ao brexpiprazol (AUC) no plasma. Deve-se observar que estudos pré-clínicos *in vivo* demonstraram que em exposições plasmáticas ao brexpiprazol clinicamente relevantes, as exposições cerebrais a DM-3411 estavam abaixo do limite de detecção. Portanto, considera-se que DM-3411 não contribui para os efeitos terapêuticos do brexpiprazol.

Com base nos resultados dos dados *in vitro*, o brexpiprazol demonstrou pouca a nenhuma inibição das isoenzimas do CYP450.

Após uma única dose oral de brexpiprazol radiomarcado com [¹⁴C], aproximadamente 24,6% e 46% da radioatividade administrada foram recuperadas na urina e fezes, respectivamente. Menos de 1% de brexpiprazol

inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 14% da dose oral foram recuperados na forma inalterada nas fezes. O *clearance* oral aparente do comprimido de brexpiprazol após uma única administração diária é de 19,8 ($\pm$ 11,4) ml/h/kg. Após múltiplas administrações uma vez ao dia do brexpiprazol, a meia-vida de eliminação terminal dele e de seu principal metabólito, DM-3411, é de 91,4 horas e 85,7 horas, respectivamente.

3.2.4. Populações Especiais

Idade/ Gênero

Após administração de dose única do brexpiprazol (2 mg), indivíduos idosos (com idade superior a 65 anos) apresentaram exposição sistêmica do brexpiprazol ($C_{\text{máx}}$ e AUC) similar à observada em comparação com indivíduos adultos (18-45 anos) e indivíduos do sexo feminino apresentaram exposição sistêmica do brexpiprazol ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aproximadamente 40-50% maior à observada em comparação com indivíduos do sexo masculino. A avaliação farmacocinética da população identificou idade e sexo feminino como covariáveis estatisticamente significativas que afetam a farmacocinética do brexpiprazol, mas os efeitos na farmacocinética não foram considerados clinicamente relevantes.

Pacientes pediátricos

Um estudo farmacocinético de dose múltipla (0,5, 1, 2, 3 ou 4 mg/dia) foi realizado em 43 pacientes pediátricos com idades entre 13 e 17 anos. A análise farmacocinética da população indicou que a exposição sistêmica (C_{max} e AUC) do brexpiprazol em pacientes pediátricos (13 a 17 anos de idade) foi comparável à de pacientes adultos na faixa de dosagem de 0,5 a 4 mg.

Raça

Embora nenhum estudo farmacocinético específico tenha sido conduzido para investigar os efeitos da raça na disposição do brexpiprazol, a avaliação farmacocinética populacional não revelou evidência de diferenças clinicamente significativas relacionadas à raça na farmacocinética do brexpiprazol.

Metabolizadores pobres CYP2D6

Aproximadamente 8% dos brancos e 3-8% dos negros/afro-americanos não têm capacidade para metabolizar os substratos da CYP2D6 e são classificados como metabolizadores pobres (PM), enquanto os outros são considerados metabolizadores extensivos (EM). A avaliação farmacocinética da população mostra que os PM de CYP2D6 têm exposição 47% maior ao brexpiprazol em comparação à observada nos EMs.

Tabagismo

Com base em estudos que utilizam enzimas hepáticas humanas *in vitro*, o brexpiprazol não é um substrato para CYP1A2. Portanto, o tabagismo não deve ter efeito sobre a farmacocinética do brexpiprazol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção “COMPOSIÇÃO”. As reações incluíram erupção cutânea (rash), inchaço facial, urticária e anafilaxia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO

5.1. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1.1 Aumento da Mortalidade em Pacientes Idosos com Psicose Relacionada à Demência

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com antipsicóticos apresentam risco aumentado de morte em comparação aos tratados com o placebo. As análises de 17 estudos controlados por placebo (duração modal de 10 semanas), em pacientes com antipsicóticos atípicos (incluindo risperidona, aripiprazol, olanzapina e quetiapina), revelaram risco de morte em pacientes tratados com fármaco entre 1,6 a 1,7 vezes maior que o risco de morte em pacientes tratados com placebo. Ao longo de um teste típico controlado de 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com antipsicóticos foi cerca de 4,5%, em comparação a uma taxa de cerca de 2,6% no grupo que recebeu placebo.

Embora as causas da morte tenham sido variadas, a maioria das mortes parece ser de natureza cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (por exemplo, pneumonia). O brexpiprazol não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência.

5.1.2 Aumento de Pensamentos e Comportamentos Suicidas em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens

Na análise dos estudos controlados por placebo sobre antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina – ISRS - e outras classes de antidepressivos) que incluíram aproximadamente 77.000 pacientes adultos e mais de 4.400 pacientes pediátricos, a incidência de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes com 24 anos ou menos foi maior em pacientes tratados com antidepressivos do que nos pacientes que receberam placebo. As diferenças no número de casos de pensamentos e comportamentos suicidas, entre os pacientes que receberam o placebo e os que receberam o medicamento, por 1000 pacientes tratados são apresentadas na Tabela 3.

Não houve suicídio em nenhum dos estudos pediátricos. Houve suicídios nos estudos com adultos, mas o número não foi suficiente para se chegar a uma conclusão sobre o efeito dos antidepressivos sobre o suicídio.

Tabela 3: Diferenças de Risco no Número de Pacientes com Pensamentos ou Comportamentos Suicidas nos Estudos com Antidepressivos Controlados por Placebo em Pacientes Pediátricos e Adultos

Faixa Etária (anos)	Diferenças no número de pacientes com Pensamentos e Comportamentos Suicidas por 1000 Pacientes Tratados
	Aumento Comparado ao Placebo
<18	14 pacientes a mais
18-24	5 pacientes a mais
	Diminuição Comparada ao Placebo
25-64	1 paciente a menos
≥65	6 pacientes a menos

Não se sabe se o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens se estende ao uso em longo prazo, isto é, mais de quatro meses. No entanto, há evidências substanciais nos estudos de manutenção em adultos com TDM controlados por placebo de que os antidepressivos retardam a recorrência da depressão.

Recomenda-se o monitoramento de todos os pacientes tratados com antidepressivos quanto à piora clínica e surgimento de pensamentos e comportamentos suicidas, especialmente durante os primeiros meses de terapia medicamentosa e na alteração de dose. Os familiares ou cuidadores de pacientes devem ser aconselhados a monitorar mudanças de comportamento e alertar o médico. Deve ser considerada a possibilidade de mudar o regime terapêutico, incluindo a possível interrupção do **REXULTI®**, em pacientes cuja depressão é persistentemente pior, ou que estejam apresentando pensamentos ou comportamentos suicidas emergentes.

5.1.3 Reações Adversas Cerebrovasculares Incluindo Acidente Vascular Cerebral em Pacientes com Psicose Relacionada à Demência

Em estudos controlados por placebo em pacientes idosos com demência, os pacientes que foram randomizados para risperidona, aripiprazol e olanzapina apresentaram Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Ataques Isquêmicos Transitórios (AIT), incluindo AVCs fatais. O brexpiprazol não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência.

5.1.4 Síndrome Neuroléptica Maligna

Um complexo de sintomas potencialmente fatal, algumas vezes referido como Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), foi relatado em associação com a administração de quaisquer fármacos antipsicóticos, incluindo o brexpiprazol. As manifestações clínicas da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autônoma (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diáforeses e disritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir elevação da creatina fosfoquinase, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Se um doente apresentar sinais e sintomas de SNM, ou apresentação de febre não explicável sem outras manifestações clínicas de SNM, interrompa o uso de todos os medicamentos antipsicóticos incluindo o **REXULTI®** e providencie monitoramento e tratamento sintomático intensivo. Se um paciente requer tratamento com medicamentos antipsicóticos depois a recuperação de SNM, a potencial reintrodução da terapêutica medicamentosa deverá ser considerada com cautela.

5.1.5 Discinesia Tardia

Discinesia tardia, uma síndrome caracterizada por movimentos potencialmente irreversíveis, involuntários e discinéticos pode se desenvolver em pacientes tratados com antipsicóticos. O risco parece ser maior entre os idosos, especialmente em mulheres idosas, mas não é possível prever no início do tratamento, quais pacientes irão desenvolver a síndrome.

Não se sabe se os antipsicóticos diferem em seu potencial para causar discinesia tardia.

O risco de discinesia tardia e a probabilidade de se tornar irreversível aumentam com a duração do tratamento e com a dose cumulativa. A síndrome pode se desenvolver após um período de tratamento relativamente breve, mesmo em doses baixas. Também pode ocorrer após a descontinuação do tratamento.

Não há tratamento conhecido para casos estabelecidos de discinesia tardia, embora a síndrome possa remitir, parcial ou completamente, se o tratamento antipsicótico for descontinuado. O tratamento antipsicótico em si, no entanto, pode suprimir (ou suprimir parcialmente) os sinais e sintomas da síndrome, possivelmente mascarando o processo subjacente. O efeito que a supressão sintomática tem sobre o curso em longo prazo da síndrome é desconhecido.

Com base nessas considerações, o brexpiprazol deve ser prescrito da melhor forma para reduzir o risco de discinesia tardia. O tratamento antipsicótico crônico deve geralmente ser reservado para pacientes: (1) que sofrem de uma doença crônica que é conhecida por responder a drogas antipsicóticas; e (2) para os pacientes cujos tratamentos alternativos, efetivos, mas potencialmente menos prejudiciais, não estão disponíveis ou não são apropriados. Em pacientes que necessitam de tratamento crônico, use a dose mais baixa e a menor duração do tratamento necessária para produzir uma resposta clínica satisfatória. Periodicamente deve ser reavaliada a necessidade de continuidade do tratamento.

Se os sinais e sintomas da discinesia tardia aparecerem em um paciente em uso do brexpiprazol, deve-se considerar a descontinuação do tratamento. No entanto, alguns pacientes podem precisar do tratamento com o brexpiprazol apesar de apresentarem a síndrome.

5.1.6 Alterações Metabólicas

Os antipsicóticos atípicos, o que inclui o brexpiprazol, podem causar alterações metabólicas, tais como hiperglicemia, diabetes mellitus, dislipidemia e ganho de peso corporal. Embora até hoje todos os medicamentos desta classe tenham provocado alterações metabólicas, cada medicamento tem seu próprio perfil de risco específico.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

A hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose, coma hiperosmolar ou à morte, foi relatada em pacientes adultos tratados com antipsicóticos atípicos. Houve relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com o brexpiprazol (veja “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Recomenda-se avaliar a glicemia em jejum antes ou logo após o início do uso de antipsicóticos e fazer um monitoramento periódico durante um tratamento de longa duração.

Nos estudos clínicos de 6 semanas, de doses fixas, controlados por placebo, em pacientes com TDM, as

proporções de pacientes com alterações na glicemia em jejum de normal (<100 mg / dl) para alta (≥ 126 mg / dl) e limítrofe (≥ 100 e <126 mg / dL) para alta foram semelhantes nos pacientes tratados com brexpiprazol e nos que receberam placebo.

Pacientes Pediátricos (13 aos 17 anos de idade)

Nos estudos abertos de longa duração em pacientes pediátricos com esquizofrenia, 2,7% dos pacientes pediátricos que apresentavam glicemia em jejum normal, sofreram uma mudança dos níveis normais (<100 mg/dL) para altos (≥ 126 mg/dL) durante o período de utilização do REXULTI

Dislipidemia

Os antipsicóticos atípicos podem causar alterações nos lipídeos. Antes ou logo após o início do uso da medicação antipsicótica, deve-se avaliar o perfil lipídico inicial, que deve ser monitorado periodicamente durante o tratamento.

Aumento de Peso

Foi observado aumento de peso em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos, o que inclui o brexpiprazol. O peso deve ser monitorado no início, bem como frequentemente durante o tratamento.

Pacientes Pediátricos (13 aos 17 anos de idade)

Nos estudos abertos de longa duração em pacientes pediátricos com esquizofrenia, 0,5% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido ao aumento de peso. O principal aumento de peso verificado desde o início do estudo aberto até a última visita foi 3,8 kg. Para ajustar ao crescimento normal, os escores Z foram derivados (medidos em desvios padrões [SD]), normalizando o crescimento natural de crianças e adolescentes por comparação com os padrões populacionais pareados por idade e sexo. Uma alteração do escore z com SD $< 0,5$ é considerada clinicamente não significativa. Neste estudo, a alteração média no escore z desde a consulta inicial até a última visita foi de SD 0,10 para o peso corporal, enquanto 20% dos pacientes tiveram um aumento no escore z de peso corporal ajustado à idade e ao sexo de pelo menos SD 0,5 da linha de base. No tratamento pediátrico, o ganho de peso deve ser monitorado e avaliado em relação ao esperado para o crescimento normal.

Para maiores informações sobre alterações metabólicas e ganho de peso veja a seção 9. “REAÇÕES ADVERSAS”.

5.1.7 Compulsão por Jogo e Outros Comportamentos Compulsivos

Relatos de caso pós-comercialização sugerem que os pacientes em uso de antipsicóticos, o que inclui o brexpiprazol, podem experimentar impulsos intensos, particularmente para jogar, e uma incapacidade de controlar esses impulsos. Outros impulsos compulsivos, relatados com menos frequência, incluem: impulsos sexuais, compras, alimentação ou compulsão alimentar e outros comportamentos impulsivos ou compulsivos. Como os pacientes podem não reconhecer esses comportamentos como anormais, é importante que os médicos perguntem especificamente aos pacientes ou aos seus cuidadores sobre o desenvolvimento ou intensificação da compulsão por jogo, compulsão sexual, compulsão por compras, compulsão alimentar ou outros impulsos durante o tratamento com o brexpiprazol. Em alguns casos, embora nem todos, os impulsos foram relatados como interrompidos quando a dose foi reduzida ou a medicação foi descontinuada. Comportamentos compulsivos podem resultar em danos ao paciente e outros, se não forem reconhecidos. Considere reduzir a dose ou interromper a medicação se um paciente desenvolver tais impulsos.

5.1.8 Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose

Leucopenia e neutropenia foram relatadas durante o tratamento com agentes antipsicóticos. A agranulocitose (incluindo casos fatais) foi relatada com outros agentes desta classe.

Os possíveis fatores de risco para leucopenia e neutropenia incluem baixa na contagem de leucócitos (WBC) ou na contagem absoluta de neutrófilos (ANC) pré-existentes e história de leucopenia ou neutropenia induzida por medicamentos. Em pacientes com baixa WBC ou ANC pré-existentes ou histórico de leucopenia ou neutropenia induzida por medicamentos, deve-se pedir hemograma completo frequentemente durante os primeiros meses de tratamento. Nesses pacientes, considere a descontinuação do brexpiprazol no primeiro sinal

de um declínio clinicamente significativo na WBC na ausência de outros fatores causais.

Monitorar pacientes com neutropenia clinicamente significativa para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratar imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Descontinuar o brexpiprazol em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$ e acompanhar a WBC até a recuperação.

5.1.9 Hipotensão Ortostática e Síncope

Os antipsicóticos atípicos podem causar hipotensão ortostática e síncope. Geralmente o risco é maior durante a titulação da inicial da dose e quando há aumento da dose. Nos estudos clínicos de curto prazo, controlados por placebo, no TDM, a incidência de reações adversas relacionadas com hipotensão ortostática nos pacientes tratados com brexpiprazol + AD em comparação àqueles que receberam placebo + AD incluiu: tonturas (2% vs. 2%) e hipotensão ortostática (0,1% vs. 0%).

Os sinais vitais ortostáticos devem ser monitorados em pacientes que são vulneráveis à hipotensão (por exemplo, pacientes idosos, pacientes com desidratação, hipovolemia, em tratamento concomitante com medicação anti-hipertensiva), pacientes com doença cardiovascular conhecida (história de infarto do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou anormalidades na condução cardíaca) e pacientes com doença cerebrovascular. O brexpiprazol não foi avaliado em doentes com história recente de infarto do miocárdio ou doença cardiovascular instável. Esses pacientes foram excluídos dos estudos clínicos de pré-comercialização

5.1.10 Quedas

Os antipsicóticos, o que inclui o brexpiprazol, podem causar sonolência, hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial, que podem levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamentos que possam exacerbar esses efeitos, deve-se realizar avaliação completa do risco de queda no início do tratamento antipsicótico e, depois, realizar avaliações frequentes nos pacientes em tratamento antipsicótico de longa duração.

5.1.11 Convulsões

Como outros medicamentos antipsicóticos, o brexpiprazol pode causar convulsões. Este risco é maior em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que diminuem o limiar convulsivo. Condições que diminuem o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes em pacientes idosos.

5.1.12 Regulação da Temperatura Corporal

Os antipsicóticos atípicos podem perturbar a capacidade do corpo em reduzir a temperatura corporal. Exercícios extenuantes, exposição ao calor extremo, desidratação e medicamentos anticolinérgicos podem contribuir para uma elevação da temperatura corporal; utilize o brexpiprazol com precaução em pacientes que possam apresentar estas condições.

5.1.13 Disfagia

Alterações de motilidade esofágica e aspiração têm sido associadas ao uso de antipsicóticos. Antipsicóticos, o que inclui o brexpiprazol, devem ser utilizados com cautela em pacientes com risco de pneumonia por aspiração.

5.1.14 Potencial de Comprometimento Cognitivo e Motor

O brexpiprazol, tal como acontece com outros antipsicóticos, tem o potencial de prejudicar o julgamento, o pensamento ou as habilidades motoras. Nos estudos clínicos de 6 semanas, controlados por placebo, em pacientes com TDM, foi relatada sonolência (incluindo sedação e hipersonia) em 4% dos pacientes tratados com brexpiprazol + AD, em comparação com 1% dos pacientes que receberam placebo + AD.

Os pacientes devem ser advertidos sobre o manuseio de máquinas potencialmente perigosas, o que inclui a direção de veículos motorizados, até estarem razoavelmente certos de que a terapia com o brexpiprazol não os afeta negativamente.

5.2 POPULAÇÕES ESPECIAIS

5.2.1 Gravidez

Categoria de Risco C: Os estudos em animais revelaram algum risco, mas não existem estudos disponíveis

realizados em mulheres grávidas

Resumo do risco

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com o brexpiprazol em mulheres grávidas para determinar os riscos associados ao medicamento. No entanto, recém-nascidos cujas mães são expostas a medicamentos antipsicóticos, como o brexpiprazol, durante o terceiro trimestre de gestação, correm o risco de apresentar sintomas extrapiramidais e/ ou de abstinência. Em estudos de reprodução animal, não se observou teratogenicidade com a administração oral do brexpiprazol à ratas e coelhos durante a organogênese em doses até 73 e 146 vezes, respectivamente, da dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 4 mg/ dia numa base de mg/ m². No entanto, quando ratas prenhes receberam o brexpiprazol durante o período de organogênese através da lactação, o número de mortes perinatais de filhotes foi aumentado em 73 vezes a DMRH (ver Dados). O risco de antecedentes de defeitos congênitos relevantes e abortamentos para a(s) população(s) indicada(s) é desconhecido.

Considerações Clínicas

Reações Adversas Fetais/Neonatais

Sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência, incluindo agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, desconforto respiratório e distúrbio alimentar foram relatados em recém-nascidos cujas mães foram expostas a drogas antipsicóticas durante o terceiro trimestre da gravidez. Esses sintomas variam em gravidade. Alguns neonatos se recuperaram em poucas horas ou dias sem tratamento específico; outros necessitaram de hospitalização prolongada. Monitore neonatos para sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência e controle adequadamente os sintomas.

Dados

Dados de Estudos em Animais

Ratas prenhes foram tratadas com doses orais de 3, 10 e 30 mg/ kg/ dia (7,3, 24 e 73 vezes a DMRH em mg/ m²) do brexpiprazol durante o período de organogênese. O brexpiprazol não foi teratogênico e não causou efeitos adversos no desenvolvimento em doses até 73 vezes a DMRH.

Coelhas prenhes foram tratados com doses orais de 10, 30 e 150 mg/ kg/ dia (49, 146 e 730 vezes a DMRH) de brexpiprazol durante o período de organogênese. O brexpiprazol não foi teratogênico e não causou efeitos adversos no desenvolvimento em doses até 146 vezes a DMRH. Achados de diminuição do peso corporal, ossificação retardada e aumento da incidência de variações viscerais e esqueléticas foram observados em fetos com 730 vezes a DMRH, uma dose que induz a toxicidade materna.

Em um estudo no qual ratas prenhes receberam doses orais de 3, 10 e 30 mg/ kg/ dia (7,3, 24 e 73 vezes a DMRH) durante o período de organogênese e durante a lactação, o número de filhotes nascidos vivos foi diminuído e as mortes pós-natal aumentaram com uma dose 73 vezes maior do que a DMRH. Comprometimento dos cuidados maternos, bem como baixo peso ao nascer e diminuição do ganho de peso corporal nos filhotes foram observados em 73 vezes, mas não em 24 vezes, a DMRH.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA

5.2.2 Lactação

Resumo do risco

Não foram realizados estudos durante lactação para avaliar a presença de brexpiprazol no leite humano, os efeitos do brexpiprazol no lactente amamentado ou os efeitos do brexpiprazol na produção do leite. O brexpiprazol está presente no leite de ratos. O desenvolvimento e os benefícios na saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de utilizar o brexpiprazol e quaisquer potenciais efeitos adversos do brexpiprazol no lactente amamentado ou da condição materna subjacente.

5.2.3. Uso Pediátrico

A segurança e eficácia de REXULTI no tratamento da esquizofrenia foram avaliadas em pacientes pediátricos com 13 anos de idade ou mais.

O uso de REXULTI nesta população é suportado por evidências de estudos adequados e controlados em adultos com esquizofrenia, dados farmacocinéticos de pacientes adultos e pediátricos, bem como por dados de segurança em pacientes pediátricos de 13 a 17 anos de idade [ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (5.1), 9.1. DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS (9.1), POPULAÇÕES ESPECIAIS (3.2.4)].

Transtorno Depressivo Maior

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com Transtorno Depressivo Maior ainda não foram sistematicamente avaliadas. Antidepressivos podem aumentar o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em pacientes pediátricos [ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (5.1.2)].

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS

5.2.4. Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de eficácia do brexpiprazol não incluíram pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, a escolha da dose para um paciente idoso demanda cautela e deve começar pela menor dose do intervalo de dose recomendado, em função de uma maior frequência de diminuição da função hepática, renal e cardíaca, de doenças concomitantes e do uso de outras terapias medicamentosas.

Com base nos resultados de um estudo de segurança, tolerabilidade e farmacocinética (PK), a administração oral de brexpiprazol uma vez ao dia (até 3 mg/dia durante 14 dias), como terapia adjuvante no tratamento de indivíduos idosos (70 a 85 anos, n = 11) com TDM foi comparável a dos indivíduos adultos com TDM. Medicamentos antipsicóticos podem aumentar o risco de morte em pacientes idosos com psicose relacionada à demência. O brexpiprazol não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência [ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES (5.1.1)].

5.2.5 Metabolizadores Pobres de CYP2D6

Recomenda-se o ajuste da dose em metabolizadores pobres CYP2D6, uma vez que estes pacientes apresentam concentrações mais altas do brexpiprazol do que os metabolizadores normais CYP2D6. [Ver POSOLOGIA E MODO DE USAR (8), PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS (3)].

5.2.6 Comprometimento Hepático

Reduza a dose máxima recomendada em caso de insuficiência hepática grave (pontuação na escala de Child-Pugh ≥ 7). Os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (pontuação na escala de Child-Pugh ≥ 7) apresentaram maior exposição ao brexpiprazol do que os pacientes com função hepática normal [ver PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS (3)]. A exposição aumentada pode aumentar o risco de reações adversas associadas ao REXULTI® [ver POSOLOGIA e MODO DE USAR (8)].

5.2.7 Comprometimento Renal

Reduza a dose máxima recomendada em pacientes com insuficiência renal moderada, grave ou terminal ($CL_{cr} < 60$ mL / minuto). Os pacientes com insuficiência renal ($CL_{cr} < 60$ mL/minuto) apresentaram maior exposição ao brexpiprazol do que os pacientes com função renal normal. Maior exposição pode aumentar o risco de reações adversas associadas ao REXULTI® [ver POSOLOGIA E MODO DE USAR (8)].

5.2.8 Outras Populações Especiais

Nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo, na raça ou no tabagismo dos pacientes (ver seção de farmacocinética 3.2.4 POPULAÇÕES ESPECIAIS).

OS COMPRIMIDOS DE REXULTI® CONTÊM LACTOSE.

6. INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

O brexpiprazol é predominantemente metabolizado por CYP3A4 e CYP2D6. Com base nos resultados dos estudos de interação medicamentosa, a dose deve ser ajustada para metade da dose recomendada em pacientes que utilizem inibidores potentes de CYP2D6 e/ou de CYP3A4. Com base em estimativas de análises farmacocinéticas da população, espera-se que os metabolizadores extensivos da CYP2D6 em uso simultâneo de inibidores moderados/potentes de CYP3A4 e de CYP2D6, ou metabolizadores pobres de CYP2D6 que recebam inibidores potentes de CYP3A4, tenham um aumento de aproximadamente 4-5 vezes nas concentrações de brexpiprazol; portanto, nessas situações, a dose do brexpiprazol deverá ser reduzida a ¼ da dose recomendada (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

Se o brexpiprazol for utilizado concomitantemente com um indutor potente de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), é necessário aumentar a dose do brexpiprazol em 2 vezes e posteriormente avaliar novo ajuste de dose de acordo com a resposta clínica (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

6.1. Medicamentos

Potencial de outros medicamentos em afetar o brexpiprazol:

Quinidina e outros inibidores potentes CYP2D6

A coadministração de uma dose oral única de 2 mg de brexpiprazol com quinidina, (324 mg/dia durante 7 dias), um inibidor potente CYP2D6, aumentou a AUC do brexpiprazol em 94%.

Cetoconazol e outros inibidores fortes CYP3A4

A coadministração do cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia durante 7 dias), um inibidor potente CYP3A4, com uma dose oral única de 2 mg de brexpiprazol aumentou a AUC de brexpiprazol em 97%.

Ticlopidina e outros inibidores da CYP2B6

A coadministração de uma dose oral única de 2 mg de brexpiprazol com ticlopidina (250 mg duas vezes ao dia durante 7 dias), um inibidor potente da CYP2B6, não teve efeito sobre o brexpiprazol.

Rifampicina e outros indutores CYP3A4

A coadministração de rifampicina (600 mg duas vezes ao dia durante 12 dias), um indutor potente CYP3A4, com uma dose oral única de 4 mg de brexpiprazol resultou em uma diminuição aproximada de 31% e 73% na $C_{\text{máx}}$ e AUC de brexpiprazol, respectivamente.

Modificadores de pH do ácido gástrico

A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia durante 5 dias), um inibidor de bomba de prótons amplamente utilizado, com uma dose oral única de brexpiprazol (4 mg), não produziu efeito na absorção de brexpiprazol. Não é esperado que outros modificadores do pH do ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos receptores H2 etc.) afetem a absorção do brexpiprazol.

Potencial do brexpiprazol em afetar outros medicamentos

Com base nos resultados de estudos *in vitro*, não é esperado que o brexpiprazol cause interações farmacocinéticas clinicamente importantes com fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450. Estudos clínicos mostram que o brexpiprazol oral (2 mg/dia durante 5 dias) não teve efeito sobre o metabolismo do dextrometorfano (um substrato CYP2D6), lovastatina (um substrato CYP3A4) ou bupropiona (um substrato CYP2B6). O brexpiprazol não afeta a absorção de medicamentos que são substratos do transportador BCRP (rosuvastatina) e transportador de glicoproteína-P (fexofenadina).

6.2. Alimentos

A ingestão de alimentos não tem efeito sobre a farmacocinética do brexpiprazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Guardar o REXULTI® em temperatura ambiente (entre 15° C a 30 °C).

Proteger a embalagem da umidade e do calor.

O prazo de validade do REXULTI® é de 36 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilizar o produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ASPECTO FÍSICO DO REXULTI®

REXULTI® 0,5 mg: comprimido redondo, laranja claro, revestido com filme, gravado com “BRX” e “0,5” em um dos lados.

REXULTI® 1 mg: comprimido redondo, amarelo claro, revestido com filme, gravado com “BRX” e “1” em um dos lados.

REXULTI® 2 mg: comprimido redondo, verde claro, revestido com filme, gravado com “BRX” e “2” em um dos lados.

REXULTI® 3 mg: comprimido redondo, roxo claro, revestido com filme, gravado com “BRX” e “3” em um dos lados.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

O REXULTI® não tem cheiro ou gosto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1. Instruções de uso

Os comprimidos do REXULTI® são administrados por via oral. Os comprimidos do REXULTI® podem ser tomados com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

8.2 Dose recomendada e modo de uso

Transtorno Depressivo Maior

A dose recomendada para o tratamento com o REXULTI® é de 2 mg/dia, tomada uma vez ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 3 mg/dia.

É sempre recomendado começar o tratamento com o REXULTI® com uma dose de 0,5 mg ou 1 mg/dia, administrada uma vez ao dia, e seguir com a titulação crescente da dose, com incrementos semanais de 0,5 ou 1 mg, de acordo com a resposta clínica e tolerabilidade de cada paciente, até chegar na dose alvo.

Periodicamente, verifique se a dose está apropriada e reavalie a necessidade da manutenção do tratamento.

Indicação	Dose Inicial	Dose Recomendada	Dose Máxima
Adjuvante no TDM	0,5 mg/dia ou 1 mg/dia	2 mg/dia	3 mg/dia
	Incrementos de dose de 0,5 ou 1 mg devem ocorrer em intervalos de uma semana, de acordo com a tolerabilidade e resposta clínica de cada paciente, até a dose alvo.		

Tratamento da esquizofrenia (pacientes adultos e pediátricos dos 13 aos 17 anos de idade).

Adultos

Esquizofrenia

A dose inicial recomendada do brexpiprazol no tratamento de pacientes adultos com esquizofrenia é de 1 mg uma vez ao dia nos dias 1 a 4. [ver Populações Especiais (3.2.4)]. A faixa de dose-alvo recomendada é de 2 mg a 4 mg uma vez ao dia. Titular para 2 mg uma vez ao dia no Dia 5 até o Dia 7, e então para 4 mg no Dia 8 com base na resposta clínica e tolerabilidade do paciente. A dose diária recomendada máxima é 4 mg.

Tratamento de Manutenção: A faixa de dose de manutenção recomendada é de 2 a 4 mg/dia. Reavaliar periodicamente para determinar a necessidade contínua para o tratamento de manutenção.

Pacientes pediátricos (13 aos 17 anos de idade)

A dose inicial recomendada para REXULTI para o tratamento de esquizofrenia em pacientes pediátricos dos 13 aos 17 anos de idade é 0,5 mg uma vez ao dia, do 1º ao 4º dia, sendo administrado oralmente, com ou sem alimento.[ver Populações Especiais (3.2.4)]. Ajuste a dose para 1 mg uma vez ao dia do dia 5º ao 7º dia, e então para 2mg uma vez ao dia no 8º dia, com base na resposta clínica e tolerabilidade do paciente. Os aumentos semanais da dose podem ser feitos em incrementos de 1 mg. A dose alvo recomendada de REXULTI é de 2 mg a 4 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária recomendada é 4 mg.

8.3. Precauções relacionadas à dose

Insuficiência hepática: ajuste de dose recomendado

Para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (escala Child-Pugh ≥ 7), a dose máxima recomendada é de 2 mg/dia.

Insuficiência renal: ajuste de dose recomendado

Para pacientes com insuficiência renal moderada, grave ou em fase terminal (depuração de creatinina $CL_{cr} < 60$ mL/minuto), a dose máxima recomendada é de 2 mg/dia.

Metabolizadores Pobres CYP2D6 e Uso concomitante com Inibidores/Indutores de CYP: Ajustes de Dose Recomendados

Fator	Ajuste da Dose
Paciente Metabolizador Pobre de CYP2D6	
Metabolizador pobre de CYP2D6 conhecido	½ da dose usual
Metabolizador pobre de CYP2D6 conhecido que utilize inibidor forte/ moderado CYP3A4	¼ da dose usual
Paciente em uso de Inibidor CYP2D6 e/ou Inibidor CYP3A4	

Antidepressivo inibidor potente 2D6*	Não há necessidade de ajuste de dose
Outro inibidor potente CYP2D6*	½ da dose usual
Inibidor potente CYP3A4	½ da dose usual
Inibidor potente/moderado CYP2D6 com um inibidor moderado/potente CYP3A4	¼ da dose usual
Paciente em uso de indutor CYP3A4	
Indutores potentes CYP3A4**	Dobrar a dose usual. Durante 1 a 2 semanas, aumente a dose até alcançar o dobro da dose usual, que será a dose recomendada.

***Nos estudos clínicos que avaliaram o uso associado do REXULTI® a antidepressivos no tratamento do TDM, a dose do REXULTI® não foi ajustada para a associação com antidepressivos que são inibidores potentes 2D6. Portanto, não há a necessidade de ajuste de dose quando o REXULTI® for administrado a pacientes com TDM em associação a um antidepressivo inibidor potente CYP2D6 (por exemplo, paroxetina, fluoxetina ou bupropiona).**

****Se o indutor potente CYP3A4 coadministrado for descontinuado, durante 1 a 2 semanas reduza a dose ao nível original.**

8.4. Duração do tratamento

A duração do tratamento pode variar para cada paciente em função da resposta ao tratamento.

Não existe um consenso geral sobre a duração necessária do tratamento adjuvante aos antidepressivos no TDM para a manutenção da resposta.

8.5. Esquecimento da dose

A meia-vida do brexpiprazol é de aproximadamente 91 horas. Sendo assim, se o paciente esquecer da sua dose diária, ele pode tomar sua próxima dose no horário normal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas em mais detalhes na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

- Aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose relacionada à demência
- Pensamentos e comportamentos suicidas em adolescentes e adultos jovens
- Reações adversas cerebrovasculares incluindo acidente vascular cerebral em pacientes idosos com psicose relacionada à demência
- Síndrome neuroléptica maligna (SNM)
- Discinesia tardia
- Alterações metabólicas
- Compulsão por jogo e outros comportamentos compulsivos
- Leucopenia, neutropenia e agranulocitose
- Hipotensão ortostática e síncope
- Quedas
- Convulsões
- Desregulação da temperatura corporal
- Disfagia
- Potencial de comprometimento cognitivo e motor

9.1. DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS

Como os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

A Tabela 4 mostra a incidência de reações adversas ocorridas em pelo menos 2% dos pacientes tratados com 1-3 mg do grupo tratado com brexpiprazol + AD e observadas com mais frequência do que com o placebo.

As frequências foram definidas como: muito comum ($>1/10$), comum ($>1/100$ a $\leq 1/10$), incomum ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$), raro ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$), muito raro ($\leq 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Tabela 4 Reações adversas relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados com brexpiprazol e que ocorreram em maior incidência do que nos pacientes adultos tratados com placebo nos estudos clínicos de curto prazo como terapia adjuvante no TDM, controlados por placebo

	Muito comum	Comum	Incomum	Raro
Distúrbios Oculares		Visão turva	Blefaroespasmos	
Distúrbios Cardíacos			Palpitações	
Distúrbios Vasculares		Hipertensão		
Distúrbios Gastrointestinais		Constipação, boca seca, dor de dente	Hipersecreção salivar	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Sudorese noturna	
Distúrbios musculares e do tecido conectivo		Espasmos musculares		
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração		Fadiga		
Infecções e Infestações		Nasofaringite, infecção do trato urinário		
Investigações		Aumento de peso, aumento da prolactina sérica	Redução do cortisol sérico, aumento da aspartatoaminotransferase	
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição		Aumento do apetite		
Distúrbios do Sistema Nervoso		Acatisia, tontura, sonolência, tremores		

Distúrbios Psiquiátricos		Ansiedade, insônia, inquietação	Tensão	
---------------------------------	--	------------------------------------	--------	--

Reações Adversas Selecionadas

Sintomas Extrapiramidais

Nos estudos no TDM, de 6 semanas de duração, controlados por placebo, sendo 3 com doses fixas e 1 com doses flexíveis, para os pacientes tratados com brexpiprazol, a incidência de eventos relacionados à sintomas extrapiramidais, excluindo-se eventos de acatisia, foi de 5% versus 3% nos pacientes que receberam placebo. A incidência de eventos de acatisia nos pacientes tratados com o brexpiprazol foi 8% versus 3% nos pacientes tratados com o placebo.

Ganho de peso

No estudo de longo prazo, controlado por placebo no TDM, a alteração média do peso corporal do início para a semana 24 foi de 2,6 kg (N = 349) para o brexpiprazol e 0,8 kg (N=380) para o placebo. A proporção de pacientes com aumento no peso corporal $\geq 7\%$ foi de 19% (84/440) no grupo do brexpiprazol e de 8,3% (36/436) no grupo placebo e, com redução no peso corporal $\geq 7\%$, foi de 1,4% (6/441) no grupo do brexpiprazol e de 4,1% (18/436) no grupo placebo. O ganho de peso levou à descontinuação em 0,7% e 0,2% dos pacientes nos grupos do brexpiprazol e placebo, respectivamente.

Em longo prazo, nos estudos abertos no TDM, a alteração média do peso corporal da medida inicial para a última visita foi de 2,6 kg (N = 2232). A proporção de pacientes com aumento no peso corporal $\geq 7\%$ na última visita foi de 22,12% (494/2232) e com redução no peso corporal $\geq 7\%$ foi de 3,2% (72/2232). Na semana 52, a proporção de pacientes com aumento no peso corporal $\geq 7\%$ foi de 28,2% (286/1013) e com redução no peso corporal $\geq 7\%$ foi de 3,7% (37/1013). O ganho de peso levou à interrupção do medicamento em estudo em 3,8% (84/2240) dos pacientes.

Achados Clínicos

Glicemia em jejum

No estudo de longo prazo controlado por placebo no TDM, 7,1% dos pacientes no grupo do brexpiprazol e 3,4% dos pacientes no grupo do placebo apresentaram alterações de normal ou alterada para alta na glicemia em jejum. Ao final, a mudança média em relação ao início para a glicemia de jejum foi de 1,74 mg/dL e 0,21 mg/dL para o brexpiprazol e o placebo, respectivamente.

Nos estudos abertos de longo prazo no TDM, 5,22% dos pacientes com glicemia em jejum normal ao início apresentaram uma alteração de normal para alta ao tomar o brexpiprazol, e 24,35% dos indivíduos com glicemia em jejum limítrofe ao início apresentaram alterações de limítrofe para alta. Combinados, 9,06% dos pacientes com glicemia de jejum normal ou limítrofe apresentaram aumentos da glicemia em jejum durante os estudos no TDM de longo prazo. A alteração média da glicemia em jejum da medida inicial para a na visita final, nos estudos abertos de longo prazo, foi de 3,53 mg/dL.

Lipidograma em jejum

No estudo controlado por placebo, em longo prazo, as alterações significativas no início e as alterações no lipidograma estão apresentadas na tabela a seguir

Lipidograma	Alteração ao início (mg/dL)		Alteração (%)	
			<i>Normal para alta:</i> colesterol total, LDL, triglicerídeos <i>Normal para baixa:</i> HDL	
	Brexpiprazol	Placebo	Brexpiprazol	Placebo
LDL	3,14	0,77	4,8	3,1
HDL	-2,43	-0,74	9	7,3
Colesterol total	3,84	0,87	13,5	9,6

Triglicerídeos	13,57	6,59	15,5	12,7
----------------	-------	------	------	------

Nos estudos abertos de longo prazo foram relatadas alterações no colesterol de jejum de normal para alto em 8,65% (colesterol total) e, 3,2% (colesterol LDL) e alterações do colesterol normal para baixo foram relatadas em 13,3% (colesterol HDL) dos pacientes que tomaram brexpiprazol. Dos pacientes com triglicerídeos normais ao início, 17,26% apresentaram alterações para valores altos e 0,22% apresentaram alterações para valores de triglicerídeos muito altos. Combinados, 0,61% dos pacientes com triglicerídeos em jejum normais ou limítrofes ao início apresentaram alterações para triglicerídeos em jejum muito altos durante os estudos no TDM em longo prazo. As alterações médias em jejum do colesterol HDL, do colesterol LDL, do colesterol total e dos triglicerídeos iniciais para a visita final em estudos abertos de longo prazo, foram, respectivamente, de -2,13 mg/dL, 1,36 mg/dL, 0,05 mg/dL e 11,46 mg/dL.

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS PARA ESQUIZOFRENIA EM PACIENTES ADULTOS

A Tabela 5 mostra a incidência de reações adversas que ocorreram em no mínimo 2% dos pacientes tratados no grupo tratado com brexpiprazol 2-4 mg e observadas mais frequentemente em comparação ao grupo de placebo.

Tabela 5 Reações Adversas Relatadas em $\geq 2\%$ dos Pacientes Tratados com Brexpiprazol e que Ocorreram com uma Incidência Maior do que aquela Observada em Pacientes Tratados com Placebo nos Estudos Clínicos de Curto Prazo Controlados por Placebo na Esquizofrenia

<i>Distúrbios Gastrointestinais</i>	
<i>Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)</i>	Diarreia, Náusea
<i>Investigações</i>	
<i>Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)</i>	Ganho de peso, Creatinina fosfoquinase sérica elevada
<i>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</i>	
<i>Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)</i>	Dor nas costas
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i>	
<i>Comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)</i>	Acatisia, Tontura, Tremor

Estudos clínicos incluídos (data de corte de dados do CSR concluído em 31 de agosto de 2016): 331-07-203, 331-10-230, 331-10-231, 331-10-002 e 14644^a

Reações adversas que ocorreram $< 2\%$ e a diferença entre brexpiprazol e placebo $\geq 0,5\%$ nos estudos clínicos de curto prazo controlados por placebo na esquizofrenia incluíram: dor abdominal superior, cáries dentárias, flatulência, dor, pressão arterial elevada, níveis de triglicerídeos séricos elevados, dor nas extremidades, mialgia, sedação, tosse e erupção cutânea.

Sintomas Extrapiramidais

Nos estudos de doses fixas, controlados por placebo, de 6 semanas na esquizofrenia, com pacientes tratados com brexpiprazol 2-4 mg, a incidência de eventos relacionados a EPS, excluindo acatisia, foi de 12% *versus* 10% para pacientes tratados com placebo. A incidência de eventos de acatisia para pacientes tratados com brexpiprazol foi de 6% *versus* 5% para pacientes tratados com placebo.

Ganho de Peso

Nos estudos abertos de longo prazo na esquizofrenia, a alteração média no peso corporal do início até a última visita foi de 1,0 kg (N = 1468). A proporção de pacientes com uma elevação $\geq 7\%$ no peso corporal em qualquer visita foi de 17,9% (226/1257) e com uma redução $\geq 7\%$ no peso corporal em qualquer visita foi de 8,2% (104/1257). O ganho de peso levou à descontinuação do medicamento do estudo em 0,4% (5/1265) dos pacientes.

Achados de Bioquímica Clínica

Glicose em Jejum

Nos estudos abertos de longo prazo na esquizofrenia, 7% dos pacientes com glicose em jejum inicial normal apresentaram uma alteração de normal para alta enquanto recebiam o brexpiprazol; 17% dos sujeitos com glicose em jejum limítrofe apresentaram alterações de limítrofe para alta. Combinados, 9% dos pacientes com glicose em jejum normal ou limítrofe apresentaram alterações para glicose em jejum alta durante os estudos de longo prazo na esquizofrenia. A alteração média desde o início para glicose em jejum até a última visita nos estudos abertos de longo prazo foi de 2,35 [2,00] mg/dL.

Lipidograma em Jejum

Nos estudos abertos de longo prazo, alterações no colesterol em jejum no início de normal para alto foram relatadas em 6% (colesterol total), 3% (colesterol LDL), e alterações desde o início de normal para baixo foram relatados em 20% (colesterol HDL) dos pacientes que tomaram brexpiprazol. Dos pacientes com triglicerídeos de início normal, 14% apresentaram alterações para alto e 0,3% apresentaram alterações de triglicerídeos para valores muito altos. Combinados, 0,5% dos pacientes com triglicerídeos em jejum normal ou limítrofe apresentaram alterações para triglicerídeos em jejum muito alto durante os estudos de longo prazo na esquizofrenia. As alterações médias desde o início para colesterol HDL em jejum, colesterol LDL em jejum, colesterol em jejum e triglicerídeos em jejum até a última visita nos estudos abertos de longo prazo foram de 0,89 [1,00] mg/dL, -0,97 [-1,00] mg/dL, 0,05 [0,00] mg/dL e -0,40 [-2,00] mg/dL, respectivamente.

Pacientes Pediátricos (13 aos 17 anos de idade)

Nos estudos abertos de longa duração em pacientes pediátricos com esquizofrenia, foram verificadas alterações nos níveis basais de colesterol em jejum, passando de valores considerados normais para valores altos (<170 to ≥ 200 mg/dL) em 7% dos pacientes que faziam uso do REXULTI, e alterações nos níveis de colesterol HDL, que passaram de valores normais para baixos (≥ 40 to <40 mg/dL) foram reportados em 12,9% dos pacientes que faziam uso do REXULTI. Dos pacientes cujos níveis basais de triglicerídeos apresentavam-se normais, 8,5% passaram de normal para alto (<150 a ≥ 200 mg/dL).

Achados Adicionais Observados nos Estudos Clínicos Sobre Esquizofrenia

As reações adversas relatadas em uma fase de manutenção de 52 semanas de um estudo randomizado controlado por placebo sobre retirada em adultos com esquizofrenia foram comparáveis àquelas relatadas nos estudos de curto prazo de dose fixa para esquizofrenia.

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE ESQUIZOFRENIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS (13 A 17 ANOS)

Pacientes Pediátricos (13 aos 17 anos de idade)

Em um estudo aberto, de 2 anos, em andamento, em pacientes pediátricos dos 13 aos 17 anos de idade com esquizofrenia, no qual a segurança foi avaliada em 194 pacientes, dos quais 140 receberam REXULTI por pelo menos 6 meses. As reações adversas relatadas no estudo clínico para este grupo etário foi geralmente similar àquelas observadas nos pacientes adultos.

9.2. EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

A seguinte reação adversa foi relatada durante o período pós-comercialização com brexpiprazol. A frequência da reação adversa relatada é desconhecida.

- Distúrbios do sistema nervoso: Síndrome Neuroléptica Maligna

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS, MESMO QUE INDICADO E UTILIZADO CORRETAMENTE, PODEM OCORRER EVENTOS ADVERSOS IMPREVISÍVEIS OU DESCONHECIDOS. NESSE CASO, NOTIFIQUE OS EVENTOS ADVERSOS PELO SISTEMA VIGIMED, DISPONÍVEL NO PORTAL DA ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não existe informação específica sobre o tratamento de superdose com brexpiprazol.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A lavagem gástrica e o tratamento com um emético podem ser úteis imediatamente após a superdose. Um eletrocardiograma deve ser realizado em caso de superdose e se o paciente apresentar prolongamento do intervalo QT, deve ser realizado monitoramento cardíaco. Caso contrário, o gerenciamento da superdose deve se concentrar na terapia de suporte, mantendo uma via aérea adequada, oxigenação e ventilação, e gerenciamento de sintomas. O acompanhamento médico e monitoramento devem continuar até o paciente se recuperar.

A administração oral de carvão ativado e sorbitol (50g/240mL), uma hora após a ingestão do brexpiprazol, diminuiu a $C_{\text{máx}}$ e AUC do brexpiprazol em aproximadamente 5% a 23% e 31% a 39%, respectivamente; no entanto, não há informações suficientes sobre o potencial terapêutico do carvão ativado no tratamento de uma superdose de brexpiprazol. Embora não haja informações sobre o efeito da hemodiálise no tratamento de uma superdose com brexpiprazol, é improvável que a hemodiálise seja útil no gerenciamento da superdose, uma vez que o brexpiprazol é altamente ligado às proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº:

1.0475.0053.003-5

1.0475.0053.004-3

1.0475.0053.005-1

1.0475.0053.006-1

1.0475.0053.007-8

1.0475.0053.008-6

Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Fabricado por: Otsuka Pharmaceutical Co. – Tokushima – Japão

Embalado por: Elaiapharm – Valbonne – França

Importado e Distribuído por Lundbeck Brasil Ltda.

Rua Maxwell, 116 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 04.522.600/0002-51

Central de Atendimento: 0800-282-4445



REG_00103135 v.14.0

REG_00094287 v.14.0

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Incluir após protocolo	Incluir após protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP : 6. COMO DEVO USAR O REXULTI®? VPS: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/ VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg
Incluir após protocolo	0069732248	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 Notificação de Alteração de Textode Bula – RDC 60/12	02-Set-2022	4644695228	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	16-Out-2023	VP: 1. PARA QUE O REXULTI® É INDICADO? VPS: 1. INDICAÇÃO	VP/ VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg
02/09/2022	4644433225	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28-Jan-2021	0363826/21-0	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24-Jan-2022	VPS: 1. INDICAÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR VP: 1. PARA QUE O REXULTI® É INDICADO? 2. COMO O REXULTI® FUNCIONA? 6. COMO DEVO USAR O REXULTI®?	VP/ VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg
25/08/2021	3350816215	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Textode Bula – RDC 60/12	16/06/2020	1910528/20-2	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	08/02/2021 DOU RE nº 532, de 04/02/2021	Item 5. (VP) Prazo de Validade do medicamento Item 7. (VPS) Prazo de Validade do Medicamento Adequação a RDC406/2020 Item 9 (VPS) – Reações Adversas	VP/ VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg

16/10/2020	3590462203	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Textode Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5.1. Advertências e Precauções de uso e precauções específicas do produto 9. Reações Adversas Experiência pós- comercialização	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg
16/06/2020	1913477/20-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto deBula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Bula inicial	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 0.25mg, 0.5mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg