

Nº Ref.:MT685722/15

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14536/15

Santiago, 21 de agosto de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Aquiles Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT685722, de fecha de 27 de julio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg (ARIPIPAZOL)**, Registro Sanitario Nº F-16490/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 27 de julio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-16490/12 del producto farmacéutico **ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg (ARIPIPAZOL)**.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015072742289670, emitido por Tesorería General de la República con fecha 27 de julio de 2015; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg (ARIPIPAZOL)**, registro sanitario Nº F-16490/12, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD

MINISTRO DE FAMILIA Y PROTECCIÓN SOCIAL
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg

COMPOSICIÓN Conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Cada comprimido de desintegración bucal contiene:

Aripiprazol 15 mg

Excipientes: manitol granulado, celulosa microcristalina, lactosa spray dried monohidrato, crospovidona, colorante D&C rojo N° 27 laca aluminica, esencia frambuesa, sucralosa, talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, c.s.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA

Antipsicótico. Neuroléptico.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
24 AGO 2015	
N° Ref.:	MT685722/15
N° Registro:	F-16490/12
Firma Profesional:	

ACCIONES

El aripiprazol exhibe una alta afinidad por los receptores de la dopamina D₂ y D₃, serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (valores K_i, de 0.34, 0.8, 1.7 y 3.4 nm, respectivamente), afinidad moderada por los receptores de la dopamina D₂, serotonina 5-HT_{2C} y 5-HT₇, a 1 adrenérgicos e histamina H₁ (valores K_i de 44, 15, 39, 57 y 61 nm, respectivamente) y afinidad moderada por el sitio de recaptación de la serotonina (K_i = 98 nm). El aripiprazol no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos (IC₅₀ > 1000 nm). El aripiprazol funciona como un agonista parcial de los receptores de la dopamina D₂ y serotonina 5-HT_{1A} y como un antagonista de los receptores de la serotonina 5-HT_{2A}.

La eficacia del aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia fue establecida en estudios controlados a corto plazo (4 y 6 semanas de duración). Un estudio placebo-controlado a largo plazo (26 semanas de duración) demostró la eficacia del aripiprazol en pacientes esquizofrénicos sintomáticamente estables, determinando que el tiempo relativo de recaída del grupo tratado con aripiprazol (15 mg/día) era menor que para el grupo placebo. Si el médico decide utilizar este medicamento por períodos prolongados, deberá re-evaluar la utilidad de la terapia a largo plazo para el paciente individual.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción del aripiprazol es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol es mediada por una combinación de la actividad agonista parcial sobre los receptores D₂ y 5-HT_{1A} y de la actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A}. Se presume que la actividad del aripiprazol se debe principalmente a la droga madre, aripiprazol y, en un menor grado, a su metabolito principal deshidro-aripiprazol, el cual ha demostrado tener afinidad por los receptores D₂ en forma similar a la droga madre, representando el 40% de la exposición de la droga madre en el plasma.

FARMACOCINETICAAbsorción:

Aripiprazol se absorbe bien luego de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de 3 a 5 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es del 87%. El aripiprazol puede ser administrado con o sin los alimentos. La administración de un comprimido de 15 mg con una comida standard de alto contenido graso no afectó significativamente la C_{máx} o el AUC del aripiprazol o de su metabolito activo, deshidro-aripiprazol, pero retardó el T_{máx} en 3 horas para el aripiprazol y en 12 horas para el deshidro-aripiprazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT685722/15

REG. ISP N° F-16490/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg

Distribución:

El volumen de distribución del aripiprazol, al estado estacionario, después de la administración intravenosa es alto (404 l ó 4.9 l/kg), indicando que tiene una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, el aripiprazol y su metabolito principal se encuentran ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas (>99%), principalmente a la albúmina. En voluntarios sanos, a los cuales se les administró 0.5 a 30 mg/día de aripiprazol durante 14 días, hubo una ocupación del receptor D₂ dosis dependiente, indicando que existe penetración cerebral del fármaco en humanos.

Metabolismo y eliminación:

Aripiprazol es metabolizado principalmente por 3 vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación. Según estudios in vitro, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación del aripiprazol, y la N-desalquilación es catalizada por el CYP3A4. El aripiprazol es la porción de droga predominante en la circulación sistémica. Al estado estacionario, el metabolito activo deshidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40% del AUC del aripiprazol en el plasma. Aproximadamente el 8% de la población caucásica carece de la capacidad de metabolizar sustratos CYP2D6, quienes son clasificados como metabolizadores pobres (MP), mientras que el resto son clasificados como metabolizadores extensos (ME). Los MPs tienen aproximadamente un 80% de aumento en la exposición al aripiprazol y aproximadamente un 30% de disminución en la exposición al metabolito activo, comparado con los MEs. Esto lleva a un aumento de aproximadamente un 60% en la exposición a las porciones activas totales a partir de una dosis dada de aripiprazol, comparado con los MEs. La coadministración de aripiprazol con inhibidores conocidos del CYP2D6 (quinidina) en MEs, conduce a un 112% de aumento en la exposición plasmática al aripiprazol, haciendo necesario el ajuste de dosis. Las vidas medias de eliminación son de aproximadamente 75 horas y 146 horas para el aripiprazol en MEs y MPs, respectivamente. El aripiprazol no inhibe ni induce la vía CYP2D6. Después de una dosis oral única de [14C]- aripiprazol, aproximadamente el 25% y 55% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de la droga inalterada fue excretada en la orina y aproximadamente el 18% de la dosis oral fue recuperada en forma inalterada en las heces.

INDICACIONES Y USOS

Tratamiento de episodios maníacos agudos y mixtos asociados con desorden bipolar.
Tratamiento de la Esquizofrenia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha descrito que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

Alcohol:

Aripiprazol puede potenciar los efectos cognitivo y motor del alcohol.

Medicamentos antihipertensivos, antagonistas del receptor α 1-adrenérgico: los efectos hipotensivos de estos medicamentos pueden ser aumentados por el aripiprazol.

Carbamazepina u otros agentes que inducen el CYP3A4: pueden causar un aumento del clearance de aripiprazol y disminuir sus niveles plasmáticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg**

Medicamentos que producen una estimulación del sistema nervioso central o medicamentos que producen una depresión del sistema nervioso central: debido a que el aripiprazol actúa sobre el SNC, se debe tener precaución cuando se usan otros medicamentos que también actúan centralmente.

Inhibidores CYP3A4, incluyendo el itraconazol o ketoconazol: pueden inhibir la eliminación del aripiprazol y causar un aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco.

Inhibidores CYP2D6, incluyendo la fluoxetina, paroxetina o quinidina: pueden inhibir la eliminación del aripiprazol y causar un aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco.

Medicamentos con actividad anticolinérgica: la administración concomitante puede alterar la capacidad para reducir la temperatura corporal.

Productos que se conoce que causan prolongación QT

Productos que se conoce causan desequilibrio de electrolitos

Bloqueadores de ácido gástrico, antagonistas de la H2 famotidina

Valproato y litio

Medicamentos para el tratamiento del síndrome de serotonina (SSRI/SNRI)

Dextramorfano

Warfarina

Omeprazol

Lamotrigina

CONTRAINDICACIONES

Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al aripiprazol o componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Estudios en ratas y conejos han mostrado que aripiprazol provoca toxicidad gestacional, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No se sabe si el aripiprazol puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El aripiprazol debería ser usado durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios sobre la madre superan los potenciales riesgos sobre el feto.

Lactancia: no se sabe si el aripiprazol se distribuye en la leche materna. Sin embargo, éste se distribuye en la leche de ratas durante el período de lactancia. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres que están tomando aripiprazol no amamenten a sus hijos.

Pacientes pediátricos: la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos y adolescentes no han sido establecidas.

No usar durante el embarazo

Anormalidades congénitas

Exposición en neonatos genera:

Agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria, trastornos de la alimentación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg**

No usar durante la lactancia.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): se ha reportado un síntoma complejo y potencialmente fatal, algunas veces atribuido a un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos, incluyendo el aripiprazol. Dos posibles casos de SNM ocurrieron durante el tratamiento con aripiprazol en los estudios clínicos premarketing. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir valores elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. En la búsqueda de un diagnóstico, es importante excluir aquellos casos en los cuales la manifestación clínica incluye, tanto una enfermedad médica seria (por ej.: neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados (SEP). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, accesos de calor, fiebre y patología primaria del sistema nervioso central. El manejo del SNM puede incluir: discontinuación inmediata del medicamento antipsicótico y de otros medicamentos no esenciales de la terapia concurrente; Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para el cual exista una terapia específica. No hay un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM no-complicado. Si un paciente requiere un tratamiento antipsicótico después de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción de la terapia medicamentosa debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se han reportado recurrencias del SNM.

Discinesia tardía: se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinóticos involuntarios, potencialmente irreversible, en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser más alta entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres ancianas, es difícil predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué paciente es más propenso a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de provocar discinesia tardía. Se piensa que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible aumenta a medida que la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos aumentan. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque mucho menos comúnmente, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas. No hay un tratamiento específico para manejar casos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico es suspendido. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico por sí mismo puede suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome y, de ese modo, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome. De acuerdo a estas consideraciones, el aripiprazol debe ser prescrito de la forma que sea más factible minimizar la ocurrencia de discinesia tardía. Generalmente, el tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado para pacientes que sufren una enfermedad crónica que responderá con certeza a los medicamentos antipsicóticos, y se caracterice porque los tratamientos alternativos, equivalentemente eficaces, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren un tratamiento crónico, se debe recurrir a la dosis más pequeña y a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg

duración del tratamiento más corta que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuado debe ser re-evaluada periódicamente. Si los signos y síntomas de discinesia tardía aparecen en un paciente que toma aripiprazol, se debe considerar la discontinuación del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento con aripiprazol, a pesar de la presencia del síndrome.

Hipotensión ortostática: el aripiprazol puede ser asociado con la manifestación de hipotensión ortostática, lo que quizás se debe a su antagonismo sobre el receptor α_1 -adrenérgico. La incidencia de hipotensión ortostática asociada a los eventos de cinco estudios de aripiprazol en esquizofrenia (n=926, estudios a corto plazo, placebo controlados) incluyeron: hipotensión ortostática (placebo 1%, aripiprazol 1.9%), desvanecimiento ortostático (placebo 1%, aripiprazol 0.9%) y síncope (placebo 1%, aripiprazol 0.6%). La incidencia de un cambio ortostático significativo en la presión arterial (definido como una disminución de al menos 30 mm de Hg en la presión arterial sistólica cuando se cambia de una posición supina a una posición yaciente) no fue estadísticamente diferente del placebo (14% entre los pacientes tratados con aripiprazol y 12% entre los pacientes tratados con el placebo). El aripiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto al miocardio o enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Hiperglicemia y diabetes mellitus: se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos extrema o asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Ha habido poco reportes de hiperglicemia en pacientes tratados con aripiprazol, pero a su vez hay pocos pacientes tratados con aripiprazol. Estudios epidemiológicos sugieren un riesgo elevado de eventos adversos relacionados con hiperglicemia y el uso de antipsicóticos atípicos. Estos estudios sin embargo, no incluyeron aripiprazol. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan tratamiento con antipsicótico atípico deben ser cuidadosamente vigilados. Pacientes con factores de riesgo (obesidad, antecedentes familiares de diabetes) deben controlar la glucosa sanguínea antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Además, se debe advertir a los pacientes que desarrollan síntomas como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad, controlar la glucosa sanguínea.

Convulsiones: las crisis convulsivas ocurrieron en el 0.1% (1/926) de los pacientes tratados con aripiprazol en estudios a corto plazo placebo-controlados. Como con otros medicamentos antipsicóticos, el aripiprazol debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral convulsivo, por ej.: demencia Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en la población > 65 años de edad.

Potencial de daño cognitivo y motor: en estudios a corto plazo y placebo-controlados, la somnolencia fue reportada en el 11% de los pacientes que tomaron aripiprazol, comparado con el 8% de los pacientes tratados con el placebo. La somnolencia llevó a la discontinuación al 0.1% (1/926) de los pacientes que tomaron aripiprazol. A pesar del incremento relativamente modesto de la incidencia de somnolencia comparado con el placebo, el aripiprazol, como otros antipsicóticos, puede tener el potencial de producir un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg**

daño del juicio, pensamiento o habilidad motora. Los pacientes deben ser cuidadosos al operar maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que ellos tengan la certeza de que la terapia con aripiprazol no los afecta adversamente.

Regulación de la temperatura corporal: los trastornos de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener precaución cuando se prescribe aripiprazol a pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal, por ej.: ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, pacientes que toman medicamentos concomitantes con actividad anticolinérgica o pacientes sujetos a una deshidratación.

Disfagia: la dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de medicamentos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. El aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser usados con precaución en pacientes que presentan el riesgo de desarrollar una neumonía por aspiración.

Suicidio: la posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, por lo cual la terapia medicamentosa debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Las prescripciones de aripiprazol deben incluir la cantidad más pequeña de comprimidos que sea adecuada para un buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de una sobredosis.

La seguridad y la eficacia del aripiprazol no han sido establecidas en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada con demencia. Si el médico elige tratar a este tipo de individuos con aripiprazol, se debe vigilar cuidadosamente al paciente, particularmente por la emergencia caracterizada por la dificultad para tragar o la somnolencia excesiva, lo cual puede predisponer al daño o aspiración accidental.

Pacientes geriátricos con demencia:

Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ej falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ej neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC):

En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataque isquémicos transitorios), incluyendo muertes en los que fueron tratados con risperidona/ olanzapina/ aripiprazol; en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg**

Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de risperidona/ olanzapina/ aripiprazol; en pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia, teniendo en cuenta los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares en el paciente individual. Los pacientes/ cuidadores deben tener la precaución de informar de inmediato signos o síntomas de EAC potenciales, tales como repentina debilidad o entumecimiento en la cara, brazos o piernas, y problemas del lenguaje o la visión, debiéndose discontinuar el tratamiento. Además, se debe tener precaución al prescribir aripiprazol a pacientes con demencia con co-morbilidades vasculares, tales como hipertensión o enfermedad cardiovascular, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, etc

Debido a estos hallazgos de mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares como así también a los resultados del meta-análisis de los antipsicóticos que sugieren un posible aumento en la mortalidad por cualquier causa, el tratamiento sintomático con aripiprazol en pacientes geriátricos con demencia se debe restringir al tratamiento de síntomas psicóticos severos o agresión. La duración del tratamiento debe ser tan breve como sea posible en base a las necesidades individuales de cada paciente, y el tratamiento sólo debe prescribirse si los síntomas no responden a las intervenciones no farmacológicas.

Hiperglicemia y Diabetes Mellitus:

Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociados a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, e pacientes que consumen antipsicóticos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado.

Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos u historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Otros síntomas extrapiramidales: Como acatasia y parkinson. Convulsiones, hipersensibilidad, aumento de peso, fenilcetonuria, intolerancia a la lactosa, apuestas patológicas.

Como con otros antipsicóticos, los pacientes deben ser advertidos sobre el manejo de máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor, hasta que estén seguros que el aripiprazol no los afecta en forma adversa. Algunos pacientes pediátricos con trastorno bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes: incidencia rara: síndrome neuroléptico maligno (convulsiones; dificultad para respirar; latidos cardíacos rápidos; fiebre alta; presión arterial alta o baja; aumento de la sudoración;

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF.: MT685722/15

REG. ISP N° F-16490/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg

pérdida del control de la vejiga; rigidez muscular severa; piel inusualmente pálida; cansancio); crisis convulsivas (convulsiones; espasmos musculares o estremecimiento de todas las extremidades; pérdida repentina de conciencia; pérdida del control de la vejiga).

Incidencia desconocida: disquinesia tardía (movimientos involuntarios de la boca, lengua, mandíbula, mejillas, brazos o piernas).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

Incidencia más frecuente: acatisia (incapacidad para permanecer inmóvil; agitación); ansiedad; astenia (falta o pérdida de fuerza); constipación; dolor de cabeza; insomnio; desvanecimiento; náuseas, rash; somnolencia; vómitos; aumento de peso, inquietud, depresión, mareo, sedación, hipotensión ortostática, dispepsia, hipersecreción salivar, fatiga, distonia, discinesia tardía, hiperglucemia, diabetes mellitus.

Incidencia menos frecuente: visión borrosa; tos; fiebre; rinitis o temblores, esquizofrenia en adolescentes de 15 años en adelante, somnolencia, desorden extrapiramidal, sequedad bucal, apetito incrementado, hipotensión ortostática.

Episodios maniacos en desorden de bipolaridad en adolescentes de 13 años en adelante: somnolencia, desorden extrapiramidal, fatiga, dolor superior abdominal, aumento de frecuencia cardíaca, aumento de apetito, aumento de peso, discinesia, temblor muscular.

Postmarketing: leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS (POSOLOGIA)

Vía de administración: Oral.

Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis usual en adultos: la dosis inicial recomendada es de 10 a 15 mg/día, administrados 1 vez al día. El aripiprazol ha sido sistemáticamente evaluado siendo eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. El aumento de la dosis no debe ser realizado antes de 2 semanas, el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario.

Ajuste de dosis de acuerdo a la terapia concomitante:

Ajuste de dosis para pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con potenciales inhibidores CYP3A4: cuando se administra concomitantemente ketoconazol u otro inhibidor CYP3A4 con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la mitad de la dosis usual. Cuando el inhibidor CYP3A4 es retirado de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

Ajuste de dosis para pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con potenciales inhibidores CYP2D6: cuando se administran concomitantemente potenciales inhibidores CYP2D6, tales como quinidina, fluoxetina o paroxetina con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser reducida al menos a la mitad de su dosis normal. Cuando el inhibidor CYP2D6 es retirado de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARILEX FT COMPRIMIDOS DE DESINTEGRACIÓN BUCAL 15 mg

Ajuste de dosis para pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con potenciales inductores CYP3A4: cuando un potencial inductor CYP3A4 tal como carbamazepina es agregado a una terapia con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser duplicada (a 20 ó 30 mg). Los aumentos de dosis adicionales deben estar basados en la evaluación clínica. Cuando la carbamazepina es eliminada de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser reducida a 10-15 mg.

Terapia de mantención: no se ha establecido fehacientemente el tiempo que debe durar la terapia con este medicamento por lo cual los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantención. Cambio de terapia a partir de otros antipsicóticos. No hay datos sistemáticamente recolectados para orientar el cambio de terapia a aripiprazol en aquellos pacientes con esquizofrenia que están utilizando otros medicamentos antipsicóticos o datos concernientes a la administración concomitante de aripiprazol con otros antipsicóticos. Mientras la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una interrupción más gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición de los medicamentos antipsicóticos debe ser minimizado.

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda son la somnolencia, vómitos, letargia, aumento de la presión arterial, taquicardia, náuseas, diarrea, pérdida de conciencia y síntomas extrapiramidales. El tratamiento de la sobredosis consiste en lo siguiente:

Para disminuir la absorción: la pronta administración de carbón activado puede ser útil en la prevención parcial de la absorción del aripiprazol. La administración de 50 g de carbón activado una hora después de una dosis oral única de aripiprazol disminuyó los valores promedio de AUC y $C_{máx}$ en un 50%.

Para mejorar la eliminación: no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con aripiprazol. Debido a que aripiprazol se une altamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la hemodiálisis sea de utilidad.

Tratamiento específico: el tratamiento debe ser principalmente sintomático y de soporte.

Monitoreo: se debe realizar un electrocardiograma. El monitoreo cardíaco debe ser instituido en pacientes con prolongación del intervalo QTc. Se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente por el personal médico hasta que éste se recupere.

Cuidado de soporte: el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, incluyendo una mantención adecuada de las vías aéreas, oxigenación y ventilación, y manejo de los síntomas. Los pacientes en los cuales se sospecha o confirma la sobredosis intencional deben ser derivados a una consulta psiquiátrica.