

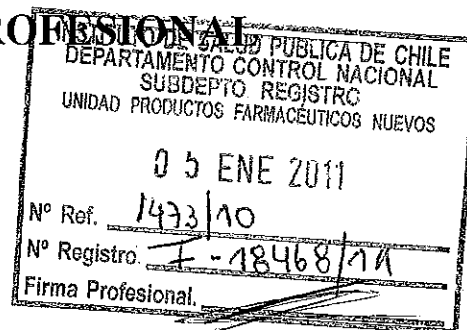
Ref: 1473/10

Reg ISP N° F-18468/11



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
AZYMOL
COMPRIMIDOS 5 mg



COMPOSICION DEL PRODUCTO:

Cada comprimido contiene:

Aripiprazol 5 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, colorante FD y C rojo N° 40, laca aluminica, povidona, almidón de maíz, estearato de magnesio.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Antipsicótico.

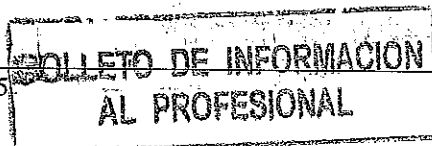
FARMACOLOGIA:

El aripiprazol exhibe una alta afinidad por los receptores de la dopamina D_2 y D_3 , 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 D_4 , serotonina $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$, alfa₁-adrenérgicos e histamina H_1 (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 ($IC_{50} > 1000$ nm). El aripiprazol funciona como un agonista parcial de los receptores de la dopamina D_2 y serotonina $5-HT_{1A}$ y como un antagonista de los receptores de la serotonina $5-HT_{2A}$. 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 D_2 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 D_2 en forma similar a la droga madre, representando el 40% de la exposición de la droga madre en el plasma.

FARMACOCINETICA:

Absorción:

El 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.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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:

El 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 tiene 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:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos. ~~y adolescentes (13 a 17 años de edad).~~
- Tratamiento de episodios maníacos agudos y mixtos asociados con trastorno bipolar, como monoterapia o como terapia coadyuvante con litio o valproato en adultos. ~~y pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad).~~
- ~~Tratamiento coadyuvante con antidepresivos del trastorno depresivo mayor en adultos.~~
- ~~Tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autístico en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad).~~



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
 Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
 Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
 Fono: 6746900 - Fax: 6781650

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis usual:

	Dosis inicial	Dosis de mantención	Dosis máxima
Esquizofrenia - adultos	10 - 15 mg/día	10 - 15 mg/día	30 mg/día
Esquizofrenia - adolescentes (13 a 17 años)	2 mg/día	10 mg/día	30 mg/día
Trastorno bipolar - Monoterapia o terapia coadyuvante con litio o valproato - adultos	15 mg/día	15 mg/día	30 mg/día
Trastorno bipolar - Monoterapia o terapia coadyuvante con litio o valproato - pacientes pediátricos (10 a 17 años)	2 mg/día	10 mg/día	30 mg/día
Trastorno depresivo mayor - Terapia coadyuvante con antidepresivos - adultos	2 - 5 mg/día	5 - 10 mg/día	15 mg/día
Irritabilidad asociada con el trastorno autístico - pacientes pediátricos (6 a 17 años)	2 mg/día	5 - 10 mg/día	15 mg/día

Tratamiento de la esquizofrenia:**- Pacientes adultos:**

La dosis inicial y de mantención 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. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse con el uso de dosis mayores.

El aumento de la dosis no debe ser realizado antes de 2 semanas, el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio. La dosis máxima diaria no deberá exceder los 30 mg.

- ~~Pacientes adolescentes de 13 a 17 años de edad:~~

~~La dosis recomendada de aripiprazol es 10 mg/día administrados una vez al día. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/día durante 2 días, incrementando la dosis a 5 mg/día durante los siguientes 2 días y luego a 10 mg/día para alcanzar la dosis diaria recomendada. En caso necesario, los aumentos de dosis posteriores deberán ser administrados en incrementos de 5 mg, sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg.~~

Terapia de mantención:

FOLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

La eficacia del tratamiento de mantención fue demostrada en adultos; estos datos pueden ser extrapolados a pacientes adolescentes comparando los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos.

Se recomienda que los pacientes que respondan al tratamiento continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria para mantener la remisión. 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 continuar el 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 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.

Tratamiento del trastorno bipolar:

- Pacientes adultos:

La dosis inicial y de mantención recomendada es de 15 mg/día, administrados una vez al día, como monoterapia o como terapia coadyuvante con litio o valproato. La dosis puede ser aumentada hasta una dosis máxima de 30 mg/día en base a la respuesta clínica.

~~*- Pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad:*~~

~~La dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día, administrados una vez al día, como monoterapia o como terapia coadyuvante con litio o valproato. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/día durante 2 días, incrementando la dosis a 5 mg/día durante los siguientes 2 días y luego a 10 mg/día para alcanzar la dosis diaria recomendada. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 5 mg/día hasta una dosis máxima de 30 mg/día en base a la respuesta clínica.~~

Tratamiento de mantención:

La eficacia del tratamiento de mantención fue demostrada en adultos. ~~Estos datos pueden ser extrapolados a pacientes pediátricos comparando los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos.~~

Se puede considerar que los pacientes que respondan al tratamiento continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantención.

~~*Tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor:*~~

~~*- Pacientes adultos:*~~



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

~~La dosis inicial recomendada como tratamiento coadyuvante en pacientes que estén tomando un antidepresivo es de 2 mg/día a 5 mg/día. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 5 mg/día gradualmente, a intervalos no menores de 1 semana, hasta una dosis máxima de 15 mg/día en base a la respuesta clínica.~~

~~Tratamiento 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 continuar el tratamiento de mantención.~~

~~Tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autístico:~~

~~Pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad:~~

~~La dosis recomendada es de 5 mg/día a 10 mg/día, administrados una vez al día. La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la tolerancia y respuesta del paciente. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/día, la cual debe ser aumentada a 5 mg/día, con incrementos subsiguientes a 10 mg/día o 15 mg/día, si fuera necesario. El ajuste de la dosis debe ser en incrementos de 5 mg/día gradualmente, a intervalos no menores de 1 semana.~~

~~Tratamiento 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 continuar el tratamiento de mantención.~~

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

Personas de edad avanzada: La eficacia del aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar en pacientes de 65 años o más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

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.

FOLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- 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.
- 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.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al aripiprazol o a cualquiera de los 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 eficacia en pacientes pediátricos y adolescentes han sido establecidas en esquizofrenia (13 a 17 años), manía bipolar (10 a 17 años) y en irritabilidad asociada con el trastorno autístico (6 a 17 años).
La eficacia de aripiprazol coadyuvante con litio o valproato en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos en pacientes pediátricos no ha sido sistemáticamente evaluada. Sin embargo, tal eficacia y la carencia de interacciones farmacocinéticas entre aripiprazol y litio o valproato pueden ser extrapolados a partir de los datos en adultos, comparando los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos.
La farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad fue similar a la de adultos después de corregir las diferencias de peso corporal.~~



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- **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 ejemplo, falla cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.
- **Efectos 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 ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes en los pacientes tratados con aripiprazol en comparación con los pacientes que recibieron placebo.
Se les aconseja a los médicos evaluar los riesgos y beneficios del uso de 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 y 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 y 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.
- **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. Casos raros de SNM ocurrieron durante el tratamiento con aripiprazol en la base de datos clínicos a través del mundo. 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 disrritmia 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



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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 medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM puede incluir: 1) discontinuación inmediata del medicamento antipsicótico y de otros medicamentos no esenciales de la terapia concomitante; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) 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 discinéticos 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 imposible 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 (1) responderá con certeza a los medicamentos antipsicóticos, (2) 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 duración del tratamiento más corta que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuado debe ser re-evaluada periódicamente.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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.

- Hiperglicemia y diabetes mellitus: Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociado con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. 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 o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y 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.
- 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=2467, estudios a corto plazo, placebo controlados) incluyeron: hipotensión ortostática (placebo 0,3%, aripiprazol 1%), desvanecimiento ortostático (placebo 0,3%, aripiprazol 0,5%) y síncope (placebo 0,4%, aripiprazol 0,5%).

La incidencia de un cambio ortostático significativo en la presión arterial (definido como una disminución de al menos 20 mm de Hg en la presión arterial sistólica, acompañada por un aumento de la frecuencia cardíaca ≥ 25 , cuando se cambia de una posición supina a una posición yacente) no fue estadísticamente diferente del placebo (4% entre los pacientes tratados con aripiprazol y 2% 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).

- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: En estudios clínicos y/o en experiencia postmarketing se han informado eventos temporales de leucopenia/ neutropenia



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

relacionadas con agentes antipsicóticos, incluido el aripiprazol. También, se ha reportado agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen el recuento de glóbulos blancos bajos preexistente y antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducida por medicamentos. Los pacientes con antecedentes de una disminución del recuento de glóbulos blancos clínicamente significativa o de leucopenia/ neutropenia inducida por medicamentos deberán controlar frecuentemente el recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de terapia y la discontinuación de aripiprazol deberá ser considerada al primer signo de declinación clínicamente significativo del recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser monitoreados cuidadosamente por la fiebre u otros síntomas o signos de infección que se deberán tratar de inmediato. Los pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000/\text{mm}^3$) deberán discontinuar el aripiprazol y tener un recuento periódico de glóbulos blancos hasta la recuperación.

- Convulsiones: Las crisis convulsivas ocurrieron en el 0,1% (3/2467) 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 ($n=2467$), la somnolencia (incluyendo sedación) fue reportada en el 11% de los pacientes que tomaron aripiprazol, comparado con el 6% de los pacientes tratados con el placebo. La somnolencia llevó a la discontinuación al 0,3% (8/2467) 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 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.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en las enfermedades psicóticas, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, 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 menor cantidad de comprimidos adecuada para el buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de una sobredosis.
- Disfagia: La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo al aripiprazol. 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.
- Aumento de peso: El aumento de peso es común en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la co-morbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso y estilo de vida poco saludable, que puede conducir al paciente a complicaciones graves sobre todo a aquellos con factores de riesgo tales como antecedentes de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma a la pituitaria.

INTERACCIONES:

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

- Alcohol: El aripiprazol puede potenciar los efectos cognitivo y motor del alcohol.
- Medicamentos antihipertensivos, antagonistas del receptor alfa₁-adrenérgico: Los efectos hipotensores de estos medicamentos pueden ser aumentados por el aripiprazol.
- Carbamazepina u otros agentes que inducen el CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]): Pueden causar un aumento del clearance de aripiprazol y disminuir sus niveles plasmáticos. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con estos medicamentos. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.
- 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, ketoconazol e inhibidores de la proteasa VIH: Pueden inhibir la eliminación del aripiprazol y causar un aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco. Si estos medicamentos se administran junto a aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. En caso de interrupción del inhibidor CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- 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.
- No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio o lamotrigina.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Síndrome extrapiramidal (dificultad para hablar; babeo; pérdida de control del equilibrio; temblor, sacudidas o rigidez muscular; inquietud; caminar arrastrando los pies; rigidez de las extremidades; movimientos de torsión del cuerpo; movimientos incontrolados, especialmente de cara, cuello y espalda).
- Incidencia menos frecuente: Hipertensión (visión borrosa; mareos; nerviosismo; dolor de cabeza; tinnitus en los oídos; latidos cardíacos lentos o rápidos).
- Incidencia rara: Síndrome neuroléptico maligno (convulsiones; dificultad para respirar; latidos cardíacos rápidos; fiebre alta; presión arterial alta o baja; aumento de la sudoración; pérdida del control de la vejiga; rigidez muscular severa; piel inusualmente pálida; cansancio); crisis convulsivas (convulsiones; espasmos musculares o estremecimiento de las extremidades; pérdida repentina de conciencia; pérdida del control de la vejiga); discinesia tardía (labios abocinados; mejillas hinchadas; movimientos involuntarios de la boca, lengua, mandíbula, mejillas, brazos o piernas).
- Incidencia no determinada - observados durante la práctica clínica; las estimaciones de la frecuencia no se pueden determinar: Reacción anafiláctica (tos; dificultad al tragar; mareos; taquicardia; urticaria; picazón; hinchazón o inflamación de los párpados o alrededor de los ojos, cara, labios o lengua; sensación de falta de aire; erupción en la piel; opresión en el pecho; cansancio o debilidad inusuales; sibilancias); angioedema (gran hinchazón tipo urticaria en la cara, párpados, labios, lengua, garganta, manos, piernas, pies, órganos sexuales); laringoespasma (sensación de falta de aire, dificultad para respirar, opresión en el pecho; sibilancias); prurito (picazón de la piel); urticaria (ronchas, picazón, enrojecimiento de la piel, erupción cutánea).

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: Agitación (ansiedad; nerviosismo; inquietud; irritabilidad; boca seca; sensación de falta de aire; hiperventilación; problemas para dormir; latidos cardíacos irregulares; temblor); acatisia (incapacidad para permanecer inmóvil; necesidad de permanecer en movimiento; agitación); ansiedad (miedo, nerviosismo); astenia (falta o pérdida de fuerza); constipación; dispepsia (acidez estomacal; eructos;



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

ardor de estómago; indigestión; malestar estomacal; molestias o dolor); dolor de cabeza; insomnio; desvanecimiento; náuseas, rash; somnolencia; vómitos; aumento de peso.

- Incidencia menos frecuente: Visión borrosa; tos; aumento de la salivación; mialgia (dolor o hinchazón en las articulaciones; rigidez o calambres musculares; dificultad para moverse); fiebre; edema periférico (hinchazón de la cara, brazos, manos, parte inferior de las piernas o pies; hormigueo de las manos o pies; ganancia o pérdida de peso inusual); faringitis (dolor corporal; congestión; tos; sequedad o dolor de garganta; fiebre; ronquera; secreción nasal; glándulas del cuello sensibles e hinchadas; dificultad al tragar; cambios en la voz); rinitis; temblores.

SOBREDOSIS:

En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con aripiprazol solo, en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con aripiprazol solo (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal.

Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio 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.

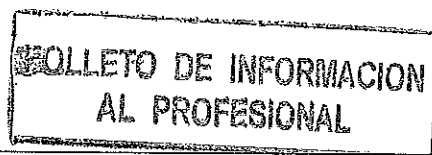
Se recomienda el monitoreo cuidadoso del paciente por el personal médico hasta que éste se recupere.

- 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.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascai 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, protegido de la luz y fuera del alcance de los niños.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Aripiprazole (Systemic), p. 440-444, Revised on 04/May/2005.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Aripiprazole (oral route), p. 189-191.
- FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, Abilify (Aripiprazol), Approved on 19/Nov/2009.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021436s027lbl.pdf
- EMEA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Comité de Especialidades Farmacéuticas, Informe europeo público de evaluación (EPAR), Resumen de las Características del Producto y Prospecto, Abilify (Aripiprazole), Revised 14/10/2009.
<http://www.emea.eu.int/>
- Micromedex Healthcare Series, Drugdex System, Drugdex Evaluations, ARIPIPRAZOLE.
- Instituto de Salud Pública de Chile, Resolución Exenta N° 7542 del 29/09/2006, Advertencias en folletos de información al profesional y al paciente en productos farmacéuticos que contienen aripiprazol, risperidona u olanzapina.

100