



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-119-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Enero de 2019

Referencia: 1-0047-0000-014516-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014516-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente y cambio de excipientes para la Especialidad Medicinal denominada ARISDAR / ARIPIPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS, ARIPIPRAZOL 15 mg; aprobada por Certificado N° 56.120.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de excipientes.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y su modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARISDAR / ARIPIPRAZOL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS BIRANURADOS, ARIPIPRAZOL 15 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: (Rótulo 5 mg): IF-2018-43054129-APN-DERM#ANMAT, (Rótulo 10 mg): IF-2018-43052348-APN-DERM#ANMAT, (Rótulo 15 mg): IF-2018-43052242-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-43055034-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal ya mencionada en el artículo anterior, a cambiar los excipientes que en lo sucesivo serán: Cada comprimido birranurado de 15 mg contiene: Aripiprazol 15,00 mg, Lactosa monohidrato 173,40 mg, Almidón de maíz 80,01 mg, Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) 3,90 mg, Celulosa microcristalina PH 101 163,30 mg, Estearato de magnesio 13,80 mg, Laca FD&C amarillo N°5 tartrazina (CI19140) 0,50 mg.

ARTICULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.120, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014516-17-6

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.01.04 09:58:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 09:58:14 -0300'



Proyecto de rótulos.

ARISDAR
ARIPIPRAZOL 5 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 ó 30 comprimidos.

FÓRMULA:

Componentes	5 mg
Aripiprazol	5,00 mg
Lactosa monohidrato	57,80 mg
Almidón de maíz	26,70 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	1,30 mg
Celulosa microcristalina ph101	54,43 mg
Estearato de Magnesio	4,60 mg
Laca FD&C N°5 Amarillo de tartrazina (CI19140)	0,17 mg

ACCION TERAPEUTICA: ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Forma de conservación: Conservar este medicamento a temperatura inferior a 30° C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

Nota: El mismo texto se utiliza para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos de UEH.


IF-200846064-ARISTON-ARIP-5MG-ARM#ANMAT
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 18820



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43054129-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: rótulo 5 mg 14516-17-6 Certificado N°56120

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.03 13:01:20 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.03 13:01:21 -03'00'



Proyecto de rótulos.

ARISDAR
ARIPIPAZOL 10 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 ó 30 comprimidos.

FÓRMULA:

Componentes	10 mg
Aripiprazol	10,00 mg
Lactosa monohidrato	115,60 mg
Almidón de maíz	53,40 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	2,60 mg
Celulosa microcristalina ph101	108,86 mg
Estearato de Magnesio	9,20 mg
Laca FD&C N°5 Amarillo de tartrazina (CI19140)	0,34 mg

ACCION TERAPEUTICA: ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Forma de conservación: Conservar este medicamento a temperatura inferior a 30° C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

Nota: El mismo texto se utiliza para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos de UEH.

IF-2018-03058157-ANMAT
E.A. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 16620



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43052348-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

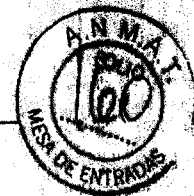
Referencia: rótulo 10 mg 14516-17-6 Certificado N°56120

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.03 12:56:52 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.03 12:56:52 -03'00'



Proyecto de rótulos.

ARISDAR
ARIPIPAZOL 15 mg
Comprimidos birranurados

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 ó 30 comprimidos.

FÓRMULA:

Componentes	15 mg
Aripiprazol	15,00 mg
Lactosa monohidrato	173,40 mg
Almidón de maíz	80,01 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	3,90 mg
Celulosa microcristalina ph101	163,30 mg
Estearato de Magnesio	13,80 mg
Laca FD&C N°5 Amarillo de tartrazina (CI19140)	0,50 mg

ACCION TERAPEUTICA: ver prospecto adjunto.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

N° de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Forma de conservación: Conservar este medicamento a temperatura inferior a 30°C, dentro de su envase original cerrado junto con su prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

Nota: El mismo texto se utiliza para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos de UEH.

IF 2018/00522 FON/AN DERM#ANMAT
DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620

página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43052242-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: rótulo 15 mg 14516-17-6 Certificado N°56120

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.03 12:56:37 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.03 12:56:37 -03'00'



9. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARISDAR
ARIPIPAZOL 5, 10 y 15 mg
 Comprimidos – Comprimidos birranurados

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Componentes	5 mg	10 mg	15 mg
Aripiprazol	5,00 mg	10,00 mg	15,00 mg
Lactosa monohidrato	57,80 mg	115,60 mg	173,40 mg
Almidón de maíz	26,70 mg	53,40 mg	80,01 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	1,30 mg	2,60 mg	3,90 mg
Celulosa microcristalina ph101	54,43 mg	108,86 mg	163,30 mg
Estearato de Magnesio	4,60 mg	9,20 mg	13,80 mg
Laca FD&C N°5 Amarillo de tartrazina (CI19140)	0,17 mg	0,34 mg	0,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05A X12

INDICACIONES

Está indicado en el tratamiento de:

- **Esquizofrenia** en pacientes adultos y adolescentes de entre 13 a 17 años;
- Como monoterapia o combinado con litio o valproato para los **episodios agudos maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I** en pacientes adultos y niños de entre 10 a 17 años de edad.
- Como adyuvante a antidepresivos en el **Trastorno Depresivo Mayor** en pacientes adultos.
- **Irritabilidad asociada al Trastorno Autista** en pacientes de entre 6 a 17 años de edad.
- **Tratamiento del trastorno de Tourette** en pacientes de entre 6 a 18 años de edad.

Como la eficacia en estos cuadros ha sido demostrada en estudios de duración limitada, los pacientes que requieran tratamiento prolongado deben ser reevaluados periódicamente para determinar la utilidad del medicamento a largo plazo en cada caso en particular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Como sucede con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, se desconoce el mecanismo de acción del Aripiprazol. Sin embargo, se supone que sus efectos se deben a una acción agonista parcial sobre los receptores D2 y 5-HT_{1A} y a una acción antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A}. Otros efectos clínicos del Aripiprazol (como la hipotensión ortostática) pueden explicarse a través de la acción sobre otros receptores (antagonismo alfa1 adrenérgico).

Farmacocinética

El Aripiprazol se absorbe bien, observándose la concentración plasmática máxima entre las 3 y las 5 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad es del orden del 85 al 90% y no es alterada por los alimentos. Presenta un volumen de distribución de 4,9 l/kg, indicando

IF-2018-43054626-APN DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 Dra. M.C. DIAZ DE LIANO
 página 1 del Prospecto Técnico
 M.N. 8861 - M.P. 10620



amplia distribución extravascular. Tanto el Aripiprazol como su metabolito principal, el dehidro-aripiprazol, presentan una unión a las proteínas plasmáticas mayor de 99%. El estado estable se alcanza aproximadamente a los 14 días de tratamiento. El metabolismo se lleva a cabo principalmente por deshidrogenación, hidroxilación y n-desaquilación, mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. El metabolito dehidro es activo y representa alrededor del 40% de la AUC plasmática. La vida media de eliminación es de 75 horas para el aripiprazol y de 94 horas para el dehidro-aripiprazol. Luego de la administración de una dosis marcada con C¹⁴ el 25% se recuperó en la orina y el 55% en las heces. Sólo el 1% de la dosis se recupera en orina como Aripiprazol sin cambios y el 18% en las heces.

No se han observado cambios farmacocinéticos clínicamente significativos que requieran un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ancianos, en fumadores o en posibles diferencias relacionadas con el sexo o la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

-Adultos:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada es de 10 ó 15 mg, una vez por día, con las comidas o fuera de ellas.

Tratamiento de mantenimiento: La dosis de mantenimiento puede ser de hasta 30 mg/día, aunque con esta dosis los resultados no fueron significativamente superiores a los observados con dosis de 10 ó 15 mg/día.

El incremento de la dosis no debe efectuarse antes de las 2 semanas de tratamiento.

La experiencia clínica existente con Aripiprazol no informa acerca de la duración del tratamiento; sin embargo, se acepta que el tratamiento farmacológico de los episodios de esquizofrenia debe extenderse durante 6 meses o más. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

-Adolescentes de entre 13 a 17 años:

Tratamiento agudo: La dosis inicial diaria recomendada es de 2 mg, la que deberá ser incrementada a 5 mg luego de dos días, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg, tras otros dos días. De ser necesarios aumentos subsecuentes de la dosis, estos deberán efectuarse en incrementos de 5 mg/día.

Aunque aripiprazol fue estudiado en adolescentes en dosis diarias de hasta 30 mg/día, esta dosis no demostró ser más eficaz que la de 10 mg/día. Puede ser administrado con las comidas o fuera de ellas.

Tratamiento de mantenimiento: La eficacia de aripiprazol en estos pacientes no ha sido evaluada. Por lo tanto, la evidencia respecto a cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento, surge de extrapolar los datos correspondientes a la población adulta, junto con la comparación de los parámetros farmacocinéticos. En función de estos datos, generalmente se recomienda que los pacientes continúen recibiendo tratamiento más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria que permita mantener la remisión. Se deberá evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Cambio de medicación: No existe información suficiente sobre el cambio de otros antipsicóticos por Aripiprazol o sobre el uso concomitante. En algunos pacientes puede ser aceptable la interrupción inmediata de la medicación anterior y en otros puede ser necesaria la discontinuación progresiva. En todos los casos es recomendable reducir al mínimo el período de administración concomitante.

Trastorno bipolar:

-Adultos:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada como monoterapia o combinado con litio o valproato es de 15 mg, administrado una vez por día, con las comidas o fuera de ellas.

La dosis puede ser aumentada hasta 30 mg/día en función de la respuesta clínica. La seguridad a dosis mayores a 30 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

DRA. M.C. DIAZ DE LIANO

página 2 de 16

Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



Tratamiento de mantenimiento: No existe evidencia disponible sobre cuánto tiempo los pacientes tratados con aripiprazol, ya sea en monoterapia o terapia combinada, deben permanecer en tratamiento, se ha demostrado que los pacientes adultos con Trastorno Bipolar I que han permanecido sintomáticamente estables con dosis de aripiprazol de 15 mg/día o 30 mg/día durante al menos 6 semanas consecutivas y continuaron con dicho tratamiento de mantenimiento, se beneficiaron más que aquellos que no continuaron.

Aunque se acepta generalmente que la prolongación del tratamiento farmacológico, más allá de los episodios agudos de manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial, como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no existen datos sistemáticos obtenidos a partir del uso de aripiprazol más allá de 6 semanas. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

-Pediátricos de entre 10 a 17 años:

Tratamiento agudo: La dosis inicial diaria recomendada es de 2 mg, la que deberá ser incrementada a 5 mg luego de dos días, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg, tras otros dos días. De ser necesarios aumentos subsecuentes de la dosis, estos deberán efectuarse en incrementos de 5 mg/día.

La dosis recomendada es de 10 mg/día, tanto para monoterapia como para terapia combinada con litio o valproato.

Aripiprazol fue estudiado en este rango etario en dosis diarias de 10 ó 30 mg/día Puede ser administrado con las comidas o fuera de ellas.

Tratamiento de mantenimiento: La eficacia de aripiprazol en estos pacientes no ha sido evaluada. Por lo tanto, la evidencia respecto a cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento, surge de extrapolar los datos correspondientes a la población adulta, junto con la comparación de los parámetros farmacocinéticos. En función de estos datos, generalmente se recomienda que los pacientes continúen recibiendo tratamiento más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria que permita mantener la remisión. Se deberá evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento adyuvante en el Trastorno Depresivo Mayor:

-Adultos:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada como tratamiento adyuvante para pacientes que están recibiendo un antidepresivo es de 2 mg/día a 15 mg/día. La eficacia de aripiprazol como tratamiento adyuvante en el Trastorno Depresivo Mayor fue establecida en el margen de dosis de 2 a 15 mg/día. Los ajustes de dosis, de hasta 5 mg diarios, deberán hacerse gradualmente, a intervalos no menores de una semana.

Tratamiento de mantenimiento: La eficacia de aripiprazol, en el tratamiento de mantenimiento depresivo mayor no ha sido evaluada.

Al no existir evidencia disponible sobre cuánto tiempo los pacientes tratados con aripiprazol deben permanecer en tratamiento, se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

Irritabilidad asociada con el trastorno autista:

-Pediátricos de entre 6 a 17 años:

La dosis inicial diaria recomendada es de 5 a 15 mg/día en función de la respuesta y tolerabilidad clínica.

La dosis de aripiprazol deberá iniciarse en 2 mg/día, puede ser incrementada hasta alcanzar la dosis de 15 mg/día, según respuesta clínica, tras otros dos días. De ser necesarios aumentos subsecuentes de la dosis, estos deberán efectuarse en incrementos de 5 mg/día.

Los ajustes de dosis, de hasta 5 mg diarios, deberán hacerse gradualmente, a intervalos no menores de una semana.

Tratamiento de mantenimiento: La eficacia de aripiprazol en estos pacientes no ha sido evaluada. Al no existir evidencia respecto a cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento se deberá evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.T. DIAZ DE LIAÑO
página 3 de 3
M.N. 8861 - M.P. 10620



Trastorno de Tourette:

-Pediátricos de entre 6 a 18 años:

La dosis inicial diaria recomendada es de 5 a 20 mg/día en función de la respuesta y tolerabilidad clínica.

Pacientes de menos de 50 kg de peso: la dosis de aripiprazol deberá iniciarse en 2 mg/día, hasta llegar a 5 mg/día 2 días después. La dosis puede ser incrementada hasta alcanzar 10 mg/día, en pacientes que no hayan conseguido un óptimo control de tics. Se deberá ajustar la dosis gradualmente a intervalos no menores de 1 semana.

Paciente de 50 Kg o más: la dosis de aripiprazol deberá iniciarse en 2 mg/día por 2 días, luego se incrementará a 5 mg/día por 5 días, incrementar la dosis hasta alcanzar 10 mg/día en el día 8. La dosis puede aumentarse hasta 20 mg/día en pacientes que no hayan conseguido un óptimo control de tics. Se deberá ajustar la dosis gradualmente en 5 mg/día a intervalos no menores de 1 semana.

Estos pacientes deberán ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Dosificación en situaciones especiales: No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ancianos, en fumadores o por posibles diferencias relacionadas con el sexo o la raza.

Pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP3A4: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con Ketoconazol u otro inhibidor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP2D6: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con quinidina, fluoxetina, paroxetina u otro inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe reducirse por lo menos a la mitad. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Pacientes en tratamiento con inductores del CYP3A4: cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe duplicarse (a 20 ó 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A, la dosis de Aripiprazol debe disminuirse a 10 ó 15 mg/día.

Insuficiencia hepática y renal

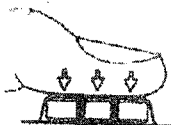
No se requiere ajuste de la dosis para ARIPIPRAZOL en función de la función hepática del paciente (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh entre 5 y 15), o función renal (insuficiencia renal leve a grave, filtrado glomerular entre 15 y 90 ml /minuto)

Forma de administración:

Se deberá ingerir los comprimidos de forma oral con un vaso de agua.

El comprimido birranurado de 15 mg, está diseñado para ser partido en tres partes iguales. Puede ser fraccionado en tres fragmentos de 5 mg cada uno, pudiendo obtener dosis de 5, 10 ó 15 mg respectivamente.

Para retirarlo del blíster, colocar la yema del dedo pulgar sobre todo el alvéolo y presionar con cuidado.



5 mg + 5 mg + 5 mg



CONTRAINDICACIONES

IF-2018-430546364 APN-DERM#ANMAT
 QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
 Directora Técnica
 Reg. 8261 - M.P. 10620



ARISDAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Aumento de la mortalidad: en tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada (n=938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) con psicosis relacionada con la demencia tratados con antipsicóticos atípicos (incluyendo el Aripiprazol) presentan mayor riesgo de muerte.

Aunque las causas de muerte pueden ser variadas, la mayoría parecen ser de origen cardiovascular (por ej.: insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (neumonía).

ARISDAR no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular (ACV): En pacientes ancianos tratados con aripiprazol por psicosis relacionada con la demencia, existió un aumento dosis-dependiente de la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio), en algunos casos, fatales. Aripiprazol no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Caidas

Empeoramiento de la depresión y riesgo de suicidio: Los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y la aparición de ideas y conductas suicidas o cambios inusuales de la conducta, tanto si reciben antidepresivos, como si no los reciben; y este riesgo puede persistir hasta tanto ocurra una remisión significativa. Además de este riesgo inherente a la depresión y a otros trastornos psiquiátricos, existe la preocupación de que los antidepresivos puedan tener un rol por sí mismos en el empeoramiento de la depresión y el incremento del riesgo de suicidio en ciertos pacientes durante las fases iniciales del tratamiento. En estudios de corto plazo llevados a cabo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos, se observó que el uso de antidepresivos incrementó el riesgo de pensamientos y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Cuando se considere la utilización de aripiprazol como adyuvante o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes o adultos jóvenes, deberá balancearse el riesgo con las necesidades clínicas. En estudios de corto plazo no se observó un aumento del riesgo de suicidios con los antidepresivos, comparado con placebo, en adultos mayores de 24 años; y hubo una disminución del riesgo de suicidios con los antidepresivos, comparado con placebo, en adultos de 65 años o mayores. La depresión y otros trastornos psiquiátricos se asocian por sí mismos con aumento del riesgo de suicidio.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos de cualquier causa deben ser monitoreados adecuadamente y observados cuidadosamente por el agravamiento de los síntomas, conductas suicidas, cambios inusuales de comportamiento, especialmente al inicio del tratamiento o al aumentar o disminuir la dosis de tratamiento.

Los familiares y cuidadores deberán ser aconsejados sobre la necesidad de observación estrecha de los pacientes y eventual comunicación con el médico tratante.

Investigación de pacientes con Desorden Bipolar: Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Se cree generalmente (aunque no se establece en

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
D.F.A. M.C. DIAZ DE LLANO
página 5 de 5
M.N. 8861 - M.P. 10420



ensayos controlados) que el tratamiento de un episodio de este tipo con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto / maniaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente seleccionados para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar; Este examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo una historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Aripiprazol no ha sido aprobado para su uso en pacientes pediátricos con depresión.

Síndrome neuroléptico maligno: Se ha informado la aparición de un complejo sintomático potencialmente fatal a veces referido como síndrome neuroléptico maligno con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo el Aripiprazol. Las manifestaciones clínicas son: Hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencias de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, sudoración y disritmia cardíaca). También puede observarse aumento de la CPK, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda).

El manejo de estos pacientes debe incluir: interrupción inmediata de la droga antipsicótica y de toda otra droga que no sea esencial, control médico, tratamiento sintomático intensivo y de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. Si algún paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haber padecido este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de reintroducción del tratamiento y efectuarla bajo control médico porque se han informado recurrencias.

Disquinesia tardía: En los pacientes en tratamiento con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos disquinéticos e involuntarios. Este síndrome es más común en los ancianos y especialmente en mujeres. Se cree que el riesgo de desarrollar este síndrome y la posibilidad de que se convierta en irreversible están ligados a la duración del tratamiento y a la cantidad acumulada de droga administrada al paciente. Sin embargo, aunque más raramente, también puede aparecer después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para este síndrome aunque puede remitir parcial o completamente con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden disminuir los síntomas o enmascarar el problema subyacente.

Por tal motivo, ARISDAR debe prescribirse de manera de disminuir el riesgo de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo. Una vez decidido el tratamiento crónico éste debe realizarse con la dosis menor y durante el menor tiempo posible que produzca una respuesta clínica satisfactorio. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación del tratamiento con ARISDAR. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la continuación del tratamiento a pesar de la presencia de este síndrome.

Cambios metabólicos: Las drogas antipsicóticas han sido asociadas a cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia / diabetes mellitus, dislipemia y aumento de peso.

Hiperglucemia y diabetes: Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos graves y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar y muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Se han informado pocos casos de hiperglucemia relacionados con el Aripiprazol, aunque existen menos casos tratados con esta droga y ésta todavía no se encontraba en venta en ocasión de la realización de los estudios epidemiológicos que indican un aumento del riesgo de hiperglucemia relacionado con el tratamiento de antipsicóticos atípicos. Los pacientes diabéticos que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados periódicamente para descartar un empeoramiento del control de la glucemia. Debe controlarse

IF-2018-43054636-APN DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



la glucemia antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente mientras éste continúe en los pacientes con factores de riesgo de diabetes (obesidad, antecedentes familiares). Deben controlarse los síntomas de hiperglucemia (polifagia, polidipsia, poliuria y decaimiento) en todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Ante la aparición de estos síntomas debe efectuarse el control de la glucemia. En algunos casos la hiperglucemia se resuelve con la interrupción del antipsicótico, en otros casos es necesario continuar un tratamiento antidiabético luego de la interrupción de la droga sospechosa.

Dislipemia: Se ha observado alteración del perfil lipídico en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.

Aumento de peso: Ha sido observado aumento de peso en pacientes antipsicóticos atípicos, tanto pediátricos como adultos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Juegos de azar patológicos y otros comportamientos compulsivos Los informes de casos posteriores a la comercialización sugieren que los pacientes pueden experimentar deseos intensos, particularmente por jugar, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman aripiprazol. Otros impulsos compulsivos, reportados con menos frecuencia incluyen: impulsos sexuales, compras, comer o comer compulsivamente y otros comportamientos impulsivos o compulsivos. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de impulsos de juegos nuevos o intensos, impulsos sexuales compulsivos, compras compulsivas, compulsiones compulsivas u otros impulsos mientras se tratan con aripiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente. En algunos casos, aunque no todos, se informó que los impulsos se habían detenido cuando se redujo la dosis o se interrumpió la medicación. Los comportamientos compulsivos pueden resultar en daño para el paciente o terceros si no son reconocidos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o interrumpir la medicación si el paciente presenta estas compulsiones.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en ensayos clínicos y datos de post-comercialización se han reportado leucopenia y neutropenia temporal relacionados con drogas antipsicóticas. También se ha informado agranulocitosis. Los pacientes con antecedentes de leucopenia clínicamente significativa o tratados con drogas que inducen leucopenia / neutropenia deben ser monitoreados frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento con aripiprazol y se debe considerar la interrupción del tratamiento ante la primera señal de un descenso clínicamente significativo del recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitoreados ante la presencia de fiebre u otros signos y síntomas de infección y tratarlos adecuadamente ante la aparición de los mismos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <math>< 1000/mm^3</math>) deben discontinuar el tratamiento con aripiprazol y ser seguidos hasta la recuperación de recuento de neutrófilos

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

PRECAUCIONES

El tratamiento con Aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa1-adrenérgicos. ARISDAR debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo).

Como sucede con otras drogas antipsicóticas, el Aripiprazol debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 DRA. M.C. DIAZ DE LIANO
 página 7 de Directora Técnica
 M.N. 3861 - M.F. 10620



convulsión, por ej.: Enfermedad de Alzheimer. Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

El Aripiprazol puede producir somnolencia y, como otros antipsicóticos, puede alterar el juicio, el pensamiento y la habilidad motriz. Los pacientes deben evitar la conducción de vehículos y la operación de maquinarias peligrosas hasta tener la certeza de que toleran bien la medicación.

Se atribuye a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para disminuir la temperatura corporal. ARISDAR debe administrarse con precaución a pacientes que se encuentren en situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal, por ej.: Gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación.

Las drogas antipsicóticas se han asociado con trastornos de la motilidad esofágica. ARISDAR y otros antipsicóticos deben administrarse con precaución a pacientes con riesgo de neumonía por aspiración (pacientes de edad avanzada, enfermedad de Alzheimer).

El riesgo de intento de suicidio es inherente a la enfermedad psicótica y se recomienda el control cercano de los pacientes de alto riesgo durante el tratamiento. La prescripción de ARISDAR debe realizarse en la menor cantidad posible de comprimidos compatible con el adecuado cumplimiento del tratamiento, con el objeto de reducir la posibilidad de sobredosis.

No existen antecedentes suficientes del uso de Aripiprazol en pacientes con enfermedades sistémicas, infarto agudo de miocardio reciente o enfermedad cardíaca inestable. El Aripiprazol no es una sustancia controlada. No se conocen estudios sistemáticos con Aripiprazol en seres humanos que permitan definir su capacidad de inducir abuso, tolerancia, o dependencia física. Por tal motivo, el médico deberá evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas. Los casos con antecedentes positivos deben ser controlados para individualizar síntomas de mal uso o abuso de Aripiprazol (por ej.: Desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de procuración de drogas).

Embarazo: En los estudios en animales el Aripiprazol produjo toxicidad, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. ARISDAR sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el efecto del Aripiprazol sobre el trabajo de parto.

Lactancia: Se desconoce si el Aripiprazol se elimina en la leche humana. Si los beneficios de la droga justifican su administración a la madre, el médico deberá decidir la interrupción de la lactancia.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor o agitación asociada con esquizofrenia o manía bipolar. La farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol en pacientes pediátricos, de 10 a 17 años de edad, fue similar a la de los adultos después de corregir las diferencias en el peso corporal.

- Esquizofrenia: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con esquizofrenia se estableció en un ensayo clínico controlado con placebo de 6 semanas de duración en 202 pacientes pediátricos de 13 a 17 años. Aunque la eficacia de mantenimiento en pacientes pediátricos no se ha evaluado sistemáticamente, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de datos de adultos junto con comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

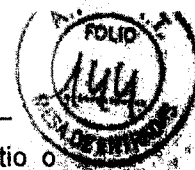
- Trastorno Bipolar I: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con manía bipolar se estableció en un ensayo clínico controlado con placebo de 4 semanas en 197 pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad. Aunque la eficacia de mantenimiento en pacientes pediátricos no ha sido evaluada sistemáticamente, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse a partir de datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

No se ha evaluado sistemáticamente la eficacia de aripiprazol coadyuvante con litio o valproato concomitante en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos en pacientes pediátricos. Sin

IF-2018-43054636-APN-~~DERM~~ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10420

página 8 de 10



embargo, dicha eficacia y la falta de interacción farmacocinética entre aripiprazol y litio o valproato pueden extrapolarse a partir de datos de adultos, junto con comparaciones de parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

- Irritabilidad asociada con el trastorno autista: La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos demostrando irritabilidad asociada con trastorno autista se establecieron en dos ensayos clínicos controlados con placebo de 8 semanas en 212 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad. Se realizó un ensayo de mantenimiento en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad) con irritabilidad asociada con trastorno autista. La primera fase de este ensayo fue una fase abierta y flexiblemente dosificada (aripiprazol 2 a 15 mg / día) en la que los pacientes se estabilizaron con aripiprazol durante 12 semanas consecutivas. En total, 85 pacientes se estabilizaron y entraron en la segunda fase, de 16 semanas, doble ciego, donde fueron asignados al azar a continuar el tratamiento con aripiprazol o cambiar a placebo. En este ensayo, la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento de la irritabilidad asociada con el autismo no se estableció.

- Trastorno de Tourette: La seguridad y la eficacia del aripiprazol en pacientes pediátricos con trastorno de Tourette se estableció en un ensayo de 8 semanas (de 7 a 17 años) y de 10 semanas (de 6 a 18 años) en 194 pacientes pediátricos.

La eficacia del mantenimiento en pacientes pediátricos no ha sido evaluada sistemáticamente.

Uso geriátrico: No se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis y enfermedad de Alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente (Ver Advertencias) al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El aripiprazol no es sustrato del CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2E1. Aripiprazol no sufre glucuronización directa. Todo esto sugiere que es poco probable que el fármaco sufra interacciones con inhibidores o inductores enzimáticos en pacientes fumadores.

ARISDAR debe administrarse con precaución a pacientes que consumen alcohol o que se encuentran en tratamiento con otras drogas con acción sobre el sistema nervioso central.

Por su acción antagonista sobre los receptores alfa1 adrenérgicos, el Aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertas drogas antihipertensivas. Por tal motivo se deberá realizar monitoreo de la presión arterial y ajuste de la dosis acorde.

El metabolismo del Aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6.

Las drogas que inducen el CYP3A4 (por ej.: Carbamazepina) pueden aumentar la depuración del Aripiprazol y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Los inhibidores del CYP3A4 (por ej.: Ketoconazol) y el CYP2D6 (por ej.: Quinidina, Fluoxetina o Paroxetina) pueden inhibir la eliminación de Aripiprazol y aumentar su concentración plasmática.

Ketoconazol, Itraconazol y otros inhibidores del CYP3A4: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con Ketoconazol la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (Itraconazol) debe efectuarse una reducción similar de la dosis.

No se dispone información sobre interacciones con inhibidores débiles: Eritromicina, jugo de pomelo. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Quinidina, Fluoxetina, Paroxetina y otros inhibidores de CYP2D6: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con quinidina la dosis de Aripiprazol debe reducirse a la mitad.

Con otros inhibidores potentes del CYP2D6 (Fluoxetina, Paroxetina) debe efectuarse una reducción similar de la dosis. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de Aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.

Carbamazepina y otros inductores del CYP3A4: Cuando se administre Aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe duplicarse (a 20 ó 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la

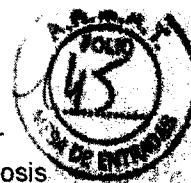
IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

DR. M.C. DIAZ DE LIANO

página 9 de Directora Técnica

M.N. 8261 - M.P. 10620



evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A4, la dosis de Aripiprazol debe disminuirse a 10 ó 15 mg/día.

Benzodiazepinas: Tanto la intensidad de la sedación como la hipotensión, se incrementaron con la asociación de aripiprazol y lorazepam comparado con aripiprazol sólo. Por lo tanto, se deberá monitorear estos síntomas y ajustar la dosis acorde a los mismos.

Es poco probable que aripiprazol provoque interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con drogas metabolizadas por el CYP3A4. Diferentes estudios han informado que distintas dosis de aripiprazol no tuvieron efecto significativo sobre los sustratos de diversos sistemas enzimáticos: Dextrometorfano, Omeprazol y Warfarina.

El Aripiprazol no presenta interacciones clínicamente importantes con otras drogas como Famotidina, Valproato o Litio.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas se detallan más adelante:

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia
- Eventos Adversos Cerebrovasculares, incluyendo derrame cerebral
- Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SMN)
- Disquinesia tardía
- Cambios patológicos
- Juego Patológico y Otros Comportamientos Compulsivos
- Hipotensión ortostática
- Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis
- Convulsiones
- Potencial de deterioro cognitivo y motor
- Regulación de la temperatura corporal
- Suicidio
- Akatisia

Las reacciones adversas más comunes en pacientes adultos en ensayos clínicos ($\geq 10\%$) fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, mareos, acatisia, ansiedad, insomnio e inquietud.

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos pediátricos ($\geq 10\%$) fueron somnolencia, dolor de cabeza, vómitos, trastorno extrapiramidal, fatiga, aumento del apetito, insomnio, náuseas, nasofaringitis y aumento de peso.

Aripiprazol se ha evaluado en cuanto a seguridad en pacientes adultos que participaron en ensayos clínicos de dosis múltiples en esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, demencia del tipo de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y alcoholismo.

Aripiprazol ha sido evaluado en cuanto a seguridad en pacientes pediátricos (6 a 18 años) que participaron en ensayos clínicos de dosis múltiples en esquizofrenia, manía bipolar, trastorno autista o trastorno de Tourette.

Las condiciones y la duración del tratamiento con Aripiprazol (monoterapia y terapia adyuvante con antidepresivos o estabilizadores del estado de ánimo) incluyeron (en categorías superpuestas) estudios abiertos comparativos y no comparativos, estudios de pacientes hospitalizados y ambulatorios, estudios de dosis fija y flexible, y la exposición a corto y largo plazo.

IF-2018-43054636-APN/DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 18620



- Esquizofrenia:

Adultos: Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con dosis en el rango de 2 a 30 mg/día es acatisia.

Pediátricos (de 13 a 17 años):

Las reacciones más frecuentes son: síndrome extrapiramidal, somnolencia y temblor.

- Tratamiento adyuvante en el Trastorno Depresivo Mayor en adultos:

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con dosis en el rango de 2 a 20 mg/día son acatisia, inquietud, insomnio, constipación, fatiga y visión borrosa.

Las reacciones adversas menos frecuentes fueron:

Generales: fatiga, sensación de nerviosismo.

Gastrointestinales: constipación.

Metabolismo y nutrición: aumento de peso y de apetito.

Musculoesquelético y tejido conectivo: artralgia y mialgia.

Sistema Nervioso: acatisia, somnolencia, temblor, sedación, mareos, déficit de atención, síndrome extrapiramidal.

Psiquiátricos: insomnio, inquietud.

Respiratorios: Infección del tracto respiratorio superior.

Órganos de los sentidos: Visión borrosa.

- Trastorno bipolar:

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con dosis en el rango de 15 a 30 mg/día son:

Adultos con monoterapia: Las reacciones adversas más frecuentes fueron: acatisia, sedación, inquietud, temblor y desorden extrapiramidal.

Las reacciones adversas menos frecuentes fueron:

Generales: Dolor, fatiga.

Gastrointestinales: Náuseas, constipación, vómitos, dispepsia, boca seca, dolor en los dientes, incomodidad abdominal e incomodidad estomacal.

Musculoesquelético y tejido conectivo: Rigidez musculoesquelética, dolor en las extremidades, mialgia, espasmos musculares.

Sistema Nervioso: Cefalea, mareos, acatisia, sedación, síndrome extrapiramidal, temblor, somnolencia.

Psiquiátricos: Agitación, insomnio, ansiedad, inquietud.

Respiratorios: Dolor faringolaríngeo, tos.

Órganos de los sentidos: Visión borrosa.

Adultos con terapia adyuvante:

Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación del tratamiento son acatisia y temblor.

Las reacciones más frecuentes son: acatisia, insomnio y síndrome extrapiramidal.

Las reacciones adversas menos frecuentes fueron:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, hipersecreción salivar, boca seca.

Infecciones: Nasofaringitis.

Sistema Nervioso: acatisia, temblor, síndrome extrapiramidal, mareos, somnolencia.

Psiquiátricos: insomnio, ansiedad, inquietud.

Varios: Aumento de peso.

Pediátricos (entre 10 y 17 años):

Las reacciones más frecuentes son: somnolencia, síndrome extrapiramidal, fatiga, náusea, acatisia, visión borrosa, hipersecreción salivar, inquietud.

- Trastorno autista:

Pediátricos de entre (entre 6 y 17 años):

IF-2018-48054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

DRA. M.C. DIAZ DE LIANO

página 11 de 16

M.N. 8861 - M.P. 18628



Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con dosis en el rango de 2 a 15 mg/día son sedación, fatiga, vómito, somnolencia, temblor, pirexia, babeo, menor apetito, hipersecreción salivar, síndrome extrapiramidal y letargo.

- Trastorno de Tourette:

Pediátricos de entre (entre 6 y 18 años):

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos con dosis en el rango de 2 a 20 mg/día son sedación, somnolencia, náusea, cefaleas, nasofaringitis, fatiga y aumento del apetito.

Las reacciones adversas menos frecuentes en pacientes pediátricos (entre 6 y 18 años) con Esquizofrenia, Manía bipolar, trastorno autista o trastorno de Tourette son:

Órganos de los sentidos: Visión borrosa.

Generales: fatiga, pirexia, irritabilidad, astenia.

Infecciones: Nasofaringitis.

Metabolismo y nutrición: aumento de peso, disminución o aumento del apetito.

Gastrointestinales: Incomodidad abdominal, vómito, náusea, diarrea, hipersecreción salivar, dolor em El abdómen superior, constipación.

Osteomusculares: rigidez muscular.

Sistema nervioso: somnolencia, cefalea, sedación, temblor, síndrome extrapiramidal, acatisia, babeo, letargo, mareo, distonía.

Respiratorios: epistaxis.

Dermatológicos: Rash.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Esquizofrenia

Las relaciones de respuesta a la dosis para la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento se evaluaron en ensayos en pacientes adultos con esquizofrenia que compararon varias dosis fijas de aripiprazol oral con placebo (2, 5, 10, 15, 20 y 30 mg/día). Este análisis, estratificado por el estudio, indicó que la única reacción adversa para tener una posible relación dosis-respuesta, y luego más prominente sólo con 30 mg, fue somnolencia incluyendo sedación; (Las incidencias fueron placebo, 7,1%, 10 mg, 8,5%, 15 mg, 8,7%, 20 mg, 7,5%, 30 mg, 12,6%).

En el estudio de los pacientes pediátricos (13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, tres reacciones adversas comunes parecieron tener una posible relación de respuesta a la dosis: trastorno extrapiramidal (las incidencias fueron placebo, 5,0%, 10 mg, 13,0%, 30 mg, 21,6 %); somnolencia (las incidencias fueron placebo, 6,0%, 10 mg, 11,0%, 30 mg, 21,6%); y temblor (las incidencias fueron placebo, 2,0%, 10 mg, 2,0%, 30 mg, 11,8%).

Manía bipolar

En el estudio de pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad) con manía bipolar, cuatro reacciones adversas comunes tuvieron una posible relación dosis-respuesta a las 4 semanas; Trastorno extrapiramidal (las incidencias fueron placebo, 3,1%, 10 mg, 12,2%, 30 mg, 27,3%); Somnolencia (las incidencias fueron placebo, 3,1%, 10 mg, 19,4%, 30 mg, 26,3%); Acatisia (las incidencias fueron placebo, 2,1%, 10 mg, 8,2%, 30 mg, 11,1%); la hipersecreción salival (las incidencias fueron placebo, 0%, 10 mg, 3,1%, 30 mg, 8,1%).

Trastorno autista

En un estudio de pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad) con trastorno autista, una reacción adversa común tuvo una posible relación dosis-respuesta: fatiga (las incidencias fueron placebo, 0%, 5 mg, 3,8%, 10 mg, 22,0%; 15 mg, 18,5%).

Trastorno de Tourette

En un estudio de pacientes pediátricos (7 a 17 años de edad) con trastorno de Tourette, ninguna reacción adversa común tuvo una relación dosis-respuesta.

Síntomas extrapiramidales

Esquizofrenia

En los ensayos controlados con placebo a corto plazo en la esquizofrenia en adultos, la incidencia de eventos relacionados con EPS, excluyendo los eventos relacionados con la

IF-2018-43064636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
página 12 de 16
M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 13% frente al 12% para el placebo. Y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 8% frente al 4% para el placebo. En el ensayo a corto plazo, controlado con placebo de la esquizofrenia en niños (13 a 17 años), la incidencia de acontecimientos relacionados con EPS, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con ARIPIPRAZOL fue del 25% vs 7% para el placebo; Y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 9% frente al 6% para el placebo.

Los datos recogidos de esos ensayos se recogieron en la Escala de Clasificación de Simpson Angus (para EPS), la Escala de Akathisia de Barnes (para acatisia) y las Evaluaciones de Escalas de Movimientos Involuntarios (para discinesias). En los ensayos de esquizofrenia para adultos, los datos recogidos no mostraron una diferencia

Entre aripiprazol y placebo, con la excepción de la Barnes Akathisia Scale (aripiprazol, 0.08; placebo, -0.05). En el estudio pediátrico (de 13 a 17 años) de esquizofrenia, los datos recogidos no mostraron diferencias entre aripiprazol y placebo, con la excepción de la escala de Simpson Angus (aripiprazol, 0.24; placebo, -0.29).

De manera similar, en un ensayo a largo plazo (26 semanas) controlado con placebo de esquizofrenia en adultos, se obtuvieron objetivamente datos sobre la escala de Simpson Angus (para EPS), la Barnes Akathisia Scale (para acatisia) y las Evaluaciones de Involuntary

Las escalas de movimiento (para discinesias) no mostraron diferencias entre aripiprazol y placebo.

Manía bipolar

En los ensayos a corto plazo, controlados con placebo en la manía bipolar en adultos, la incidencia de eventos relacionados con EPS, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con monoterapia con aripiprazol fue del 16% frente al 8% para el placebo y la incidencia de Akathisia eventos relacionados con la monoterapia tratados con aripiprazol pacientes fue del 13% vs 4% para el placebo. En el ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en manía bipolar para terapia adyuvante con litio o valproato, la incidencia de eventos relacionados con EPS relacionados, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol adjunto fue del 15% frente al 8% de placebo y el a incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante fue del 19% frente al 5% para el placebo complementario. En el ensayo a corto plazo controlado con placebo en la manía bipolar en pacientes pediátricos (10 a 17 años), la incidencia de eventos relacionados con EPS relacionados, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 26% frente al 5% Para el placebo y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 10% frente al 2% para el placebo.

En los ensayos de manía bipolar en adultos con monoterapia aripiprazol, la escala de Simpson Angus y la escala de Akathisia de Barnes mostraron una diferencia significativa entre aripiprazol y placebo (ARIPIPRAZOL, 0,50; placebo, 0,01 y ARIPIPRAZOL, 0,21; placebo, 0,05). Los cambios en las evaluaciones de las escalas de movimiento involuntario fueron similares para los grupos ARIPIPRAZOL y placebo. En el

Los ensayos de manía bipolar con ARIPIPRAZOL como terapia adyuvante con litio o valproato, la escala de Simpson Angus y la escala de Akathisia de Barnes mostraron una diferencia significativa entre el ARIPIPRAZOL adjunto y el placebo adjunto (ARIPIPRAZOL, 0,73; placebo 0,07 y ARIPIPRAZOL 0,30; placebo 0,11).

Los cambios en las Evaluaciones de las Escalas de Movimiento Involuntario fueron similares para ARIPIPRAZOL adyuvante y placebo adjunto. En la prueba pediátrica de manía bipolar a corto plazo (de 10 a 17 años), la escala de Simpson Angus mostró una diferencia significativa entre ARIPIPRAZOL y placebo (ARIPIPRAZOL, 0,90, placebo, -0,05). Los cambios en la escala de Akathisia de Barnes y las evaluaciones de escalas de movimiento involuntario fueron similares para los grupos ARIPIPRAZOL y placebo.

Trastorno depresivo mayor

En los ensayos controlados con placebo a corto plazo en el trastorno depresivo mayor, la incidencia de eventos relacionados con EPS relacionados, excluyendo los eventos

IF-2018-43054636-APM-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

Dr. M.C. DIAZ DE LIANO

Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante fue del 8% vs. 5% para pacientes tratados con placebo adyuvante; la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante fue del 25% frente al 4% para los pacientes tratados con placebo adyuvantes.

En los ensayos de trastorno depresivo mayor, la escala de Simpson Angus y la escala de Aknesia de Barnes mostraron una diferencia significativa entre aripiprazol y placebo adyuvante (aripiprazol, 0.31; placebo 0.03 y aripiprazol 0.22; placebo 0.02). Los cambios en las evaluaciones de las escalas de movimiento involuntario fueron similares para los grupos adyuvantes aripiprazol y placebo suplementarios.

Trastorno autista

En los ensayos controlados con placebo a corto plazo en el trastorno autista en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años), la incidencia de eventos relacionados con EPS relacionados, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 18% frente al 2% para el placebo y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 3% frente al 9% para el placebo.

En los ensayos pediátricos (de 6 a 17 años) de trastornos autistas a corto plazo, la escala de Simpson Angus mostró una diferencia significativa entre aripiprazol y placebo (aripiprazol, 0,1; placebo, -0,4). Cambios en la escala de Akathisia de Barnes y las evaluaciones de las escalas de movimiento involuntario fueron similares para los grupos aripiprazol y placebo

Trastorno de Tourette

En los ensayos controlados con placebo a corto plazo en el trastorno de Tourette en pacientes pediátricos (de 6 a 18 años), la incidencia de eventos relacionados con el SPE, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 7% frente al 6% para el placebo y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue del 4% frente al 6% para el placebo.

En los ensayos de trastorno de Tourette a corto plazo en niños (de 6 a 18 años), los cambios en la Escala de Clasificación de Simpson Angus, la Escala de Akathisia de Barnes y las Evaluaciones de la Escala de Movimiento Involuntario no fueron clínicamente significativos para aripiprazol y placebo.

Distonía

Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces progresando a opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y / o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, se producen con mayor frecuencia y con mayor severidad con alta potencia y en dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en varones y grupos de edad más jóvenes.

Reacciones adversas en ensayos a largo plazo, doble ciego, controlados con placebo

Las reacciones adversas notificadas en un ensayo doble ciego de 26 semanas que comparó aripiprazol oral y placebo en pacientes con esquizofrenia fueron generalmente consistentes con las reportadas en los ensayos controlados con placebo a corto plazo, excepto por una mayor incidencia de temblor [8% (12/153) para aripiprazol frente al 2% (3/153) para placebo]. En este estudio, la mayoría de los casos de temblor fueron de intensidad leve (8/12 leve y 4/12 moderada), ocurrieron temprano en el tratamiento (9/12 \leq 49 días) y fueron de duración limitada (7/12 \leq 10 días). El temblor raramente llevó a la interrupción (<1%) de aripiprazol. Además, en un estudio a largo plazo (52 semanas), controlado activamente, la incidencia de temblor fue del 5% (40/859) para aripiprazol.

Se observó un perfil similar en un estudio de monoterapia a largo plazo y un estudio adyuvante a largo plazo con litio y valproato en el trastorno bipolar

Otras Reacciones Adversas observadas

La siguiente lista no incluye reacciones: 1) ya enumeradas anteriormente o en otros lugares en el prospecto, 2) para las cuales la causa de un fármaco era remota, 3) que eran tan generales

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LLANO
página 14 de 14
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



que no eran informativas, 4) que no se consideraban de importancia clínicas, o 5) que ocurrieron a una tasa igual o menor que el placebo.

Las reacciones se clasifican por sistema corporal según las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; Las reacciones adversas poco frecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; Las reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes:

Adultos - Administración oral

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* rara - trombocitopenia
- Trastornos cardíacos:* bradicardia poco frecuente, palpitaciones, flutter auricular raro, paro cardiorrespiratorio, bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, angina de pecho, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, insuficiencia cardiopulmonar
- Trastornos oculares:* poco frecuentes - fotofobia; Rara - diplopia
- Trastornos gastrointestinales:* infrecuente - enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Trastornos generales:* frecuente - astenia; Infrecuente - dolor en el pecho; Raro edema facial
- Trastornos hepatobiliares:* rara - hepatitis, ictericia
- Trastornos del sistema inmunitario:* rara - hipersensibilidad
- Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones Procesales:* Caída infrecuente; Raro - golpe de calor
- Investigaciones:* Frecuencia - disminución de peso, infrecuente - aumento de la enzima hepática, aumento de la glucosa en la sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, gamma glutamil transferasa aumentada; aumento de la prolactina sanguínea rara, aumento de la urea, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la bilirrubina en la sangre, Electrocardiograma QT prolongado, hemoglobina glicosilada aumentada
- Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Frecuente - anorexia; Infrecuente - rara - hipopotasemia, hiponatremia, Hipoglucemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* Infrecuente - debilidad muscular, tensión muscular; Raro Rabdomiólisis, disminución de la movilidad
- Trastornos del Sistema Nervioso:* Infrecuente - parkinsonismo, deterioro de la memoria, rigidez de la rueda dentada, Hipocinesia, mioclono, bradicinesia; Rara - acinesia, mioclonias, Coordinación anormal, trastorno del habla, convulsión de Grand Mal; <1 / 10.000 pacientes - coreoatetosis
- Desórdenes psiquiátricos:* Infrecuente - agresión, pérdida de libido, delirio; Rara - aumento de la libido, Anorgasmia, tic, ideación homicida, catatonía, caminar dormido
- Trastornos renales y urinarios:* Rara - retención urinaria, nocturia
- Trastornos del sistema reproductivo y mamas:* Infrecuente - disfunción eréctil; Raro - ginecomastia, menstruación irregular, amenorrea, dolor de seno, priapismo.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Infrecuente - congestión nasal, disnea
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Infrecuente - erupción cutánea, hiperhidrosis, prurito, reacción de fotosensibilidad, alopecia; Urticaria rara
- Trastornos Vasculares:* Infrecuente - hipotensión, hipertensión

Pacientes Pediátricos - Administración Oral

La mayoría de los eventos adversos observados en la base de datos combinada de 1.686 pacientes pediátricos, de 6 a 18 años de edad, también se observaron en la población adulta. A continuación, se enumeran las reacciones adversas adicionales observadas en la población pediátrica.

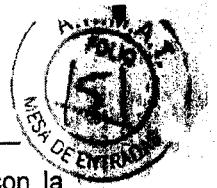
- Trastornos oculares poco frecuentes - crisis oculogyric*
- Trastornos gastrointestinales:* infrecuente: lengua seca, espasmo de la lengua
- Investigaciones:* frecuencia - aumento de la insulina en sangre
- Trastornos del sistema nervioso:* poco frecuente - hablar el sueño
- Trastornos renales y urinarios frecuentes - enuresis*
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* infrecuente - hirsutismo

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de aripiprazol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una

IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer una relación causal con la exposición a la droga: reacción alérgica (reacción anafiláctica, angioedema, laringoespasma, prurito/urticaria o espasmo orofaríngeo), juego patológico, hipo y fluctuación de glucosa en sangre.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han informado casos de sobredosis intencional o accidental de hasta 1080 mg en adultos y de hasta 195 mg en niños, sin desenlace fatal. Los signos y síntomas más frecuentemente observados fueron náuseas, vómitos, astenia, diarrea, somnolencia y taquicardia. Los cuadros más serios incluyeron síntomas extrapiramidales y pérdida transitoria de la conciencia con recuperación. En otros casos de sobredosis tratados en medio hospitalario no se han observado cambios de importancia en signos vitales, el laboratorio o el electrocardiograma. No existe información acerca de un tratamiento específico de la sobredosis de Aripiprazol. Debe efectuarse un ECG y, en caso de observarse prolongación del intervalo QTc, se controlará al paciente mediante monitoreo cardíaco. El tratamiento consistirá en la administración temprana de carbón activado, tratamiento de soporte, mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria, oxigenación y ventilación y tratamiento sintomático. La supervisión y el monitoreo médico deben mantenerse hasta la recuperación. La hemodiálisis carecería de valor por la elevada unión proteica del Aripiprazol y su metabolito principal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONSERVACION:

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES

ARISDAR Aripiprazol 5 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

ARISDAR Aripiprazol 10 mg: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

ARISDAR Aripiprazol 15 mg: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos birranurados. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos birranurados de Uso Hospitalario Exclusivo.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.120

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C. O'Connor 555/559 (1706) - Villa Sarmiento - Pdo. Morón Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....


QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
IF-2018-4305463-APN-DE RINMA
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43054636-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: Prospectos 14516-17-6 Certificado N°56120

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.03 13:02:41 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.03 13:02:42 -03'00'



Prospecto: Información para el paciente

ARISDAR
ARIPIPAZOL 5, 10 y 15 mg
Comprimidos – Comprimidos birranurados

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debe saber sobre aripiprazol?

Pueden ocurrir efectos secundarios graves cuando usted toma aripiprazol, incluyendo:

- **Mayor riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:** Medicamentos como aripiprazol pueden elevar el riesgo de muerte en las personas mayores que han perdido el contacto con la realidad (psicosis) debido a la confusión y la pérdida de memoria (demencia). Aripiprazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.
- **Riesgo de pensamientos o acciones suicidas:** Medicamentos antidepresivos, depresión y otras enfermedades mentales graves, y pensamientos o acciones suicidas:
 - 1. Los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos o acciones suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes durante los primeros meses de tratamiento.
 - 2. La depresión y otras enfermedades mentales serias son las causas más importantes de pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tener pensamientos o acciones suicidas. Éstas incluyen personas que tienen (o tienen antecedentes familiares) de enfermedad bipolar (también llamada enfermedad maniaco-depresiva) o pensamientos o acciones suicidas.
 - 3. ¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir los pensamientos y acciones suicidas en mí mismo o en un miembro de mi familia?
 - Preste mucha atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos, en el estado de ánimo, comportamientos, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia un medicamento antidepresivo o cuando se cambia la dosis.
 - Llame de inmediato al médico para reportar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
 - Mantener todas las visitas de seguimiento con el médico según lo programado. Llame al médico entre visitas según sea necesario, especialmente si tiene preocupaciones sobre los síntomas.

Llame a un profesional de la salud inmediatamente si usted o su miembro de la familia presenta alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, peores o le preocupan:

- * pensamientos sobre suicidio o muerte
- * intentos de suicidio
- * depresión nueva o empeoramiento de la ansiedad
- * sensación de estar muy agitado o inquieto
- * ataques de pánico
- * dificultad para dormir (insomnio)

IF-2018-43055034-APN-DERM#ANMAT
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
página 1 de 8. N. 8861 - M.F. 10620



- * irritabilidad
- * actuar agresivo, enojado o violento
- * actuar con impulsos peligrosos
- * un aumento extremo de la actividad y habla (mania)
- * cambios en el comportamiento o el estado de ánimo

¿Qué más necesito saber sobre los medicamentos antidepresivos?

- * Nunca deje de tomar un medicamento antidepresivo sin antes hablar con un profesional de la salud. Detener un medicamento antidepresivo repentinamente puede causar otros síntomas.
- * Los antidepresivos son medicamentos utilizados para tratar la depresión y otras enfermedades. Es importante discutir todos los riesgos de tratar la depresión y también los riesgos de no tratarla. Los pacientes y sus familias u otros cuidadores deben discutir todas las opciones de tratamiento con el proveedor de atención médica, no sólo el uso de antidepresivos.
- * Los medicamentos antidepresivos tienen otros efectos secundarios. Hable con el médico acerca de los efectos secundarios del medicamento recetado para usted o su familiar.
- * Los medicamentos antidepresivos pueden interactuar con otros medicamentos. Conozca todos los medicamentos que usted o su miembro de la familia toma. Mantenga una lista de todos los medicamentos para mostrar al médico. No inicie nuevos medicamentos sin antes consultar con su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es **ARISDAR** comprimidos y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debo saber antes de tomar **ARISDAR** comprimidos?
3. ¿Cómo tomar **ARISDAR** comprimidos?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos?
5. Conservación de **ARISDAR** comprimidos
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES ARISDAR COMPRIMIDOS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ARISDAR comprimidos pertenece al grupo de medicamentos denominados antipsicóticos

ARISDAR comprimidos está indicado en:

- Esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años.
- Trastorno bipolar; se puede utilizar sólo a asociado con litio o valproato en el tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar en pacientes adultos y pediátricos de 10 a 17 años de edad.
- Terapia adjunta del Trastorno Depresivo Mayor, junto a otras drogas antidepresivas en el trastorno depresivo mayor en pacientes adultos.
- Irritabilidad asociada con el Trastorno Autista en pacientes de 6 a 17 años.
- Trastorno de Tourette en pacientes de 6 a 18 años.

2. ¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE TOMAR ARISDAR COMPRIMIDOS?

No tome ARISDAR comprimidos

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de **ARISDAR** comprimidos.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Antes de iniciar el tratamiento con **ARISDAR** informe a su médico si padece o tiene:

- Enfermedades cerebrovasculares incluyendo accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares, presión sanguínea anormal.

IF-2018-43055034-APN-**DERM**#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

DR. M.C. DIAZ DE LLANO

Directora Técnica

página 2 de 9 MSN 8861 - M.P. 10620



- Niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento del apetito) o historia familiar de diabetes.
- Convulsiones
- Alteración de los niveles de glóbulos blancos en sangre (leucocitos, neutrófilos, etc.)
- Si está embarazada o en período de lactancia

Uso de otros medicamentos

- Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
- Aripiprazol y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente, causando posibles efectos secundarios graves. Aripiprazol puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de Aripiprazol.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. Aunque no se ha demostrado su posible acción sobre el feto, y teniendo en cuenta que muchos fármacos se excretan por la leche materna, se recomienda su administración durante el embarazo y la lactancia con precaución y bajo control directo del médico.

Conducción y uso de máquinas

ARISDAR comprimidos puede afectar a su capacidad para conducir o manejar maquinaria. Debe evitarlo hasta tener la certeza de que tolera bien la medicación.

Evite sobrecalentarse o deshidratarse. No haga demasiado ejercicio. En climas cálidos, permanezca en un lugar fresco si es posible. Manténgase fuera del sol. No use ropa demasiado pesada. Beba mucha agua.

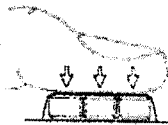
3. ¿CÓMO TOMAR ARISDAR COMPRIMIDOS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de **ARISDAR** comprimidos indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. No cambie las dosis indicadas por su médico ni suspenda la medicación por decisión propia.

ARISDAR comprimidos, se administra por vía oral, deben ser tragados enteros con agua y pueden tomarse con o sin comidas.

El comprimido birranurado de 15 mg, está diseñado para ser partido en tres partes iguales. Puede ser fraccionado en tres fragmentos de 5 mg cada uno, pudiendo obtener dosis de 5, 10 ó 15 mg respectivamente.

Para retirarlo del blíster, colocar la yema del dedo pulgar sobre todo el alvéolo y presionar con cuidado.



5 mg + 5 mg + 5 mg



Si toma más ARISDAR comprimidos del que debiera

Si usted ha tomado más **ARISDAR** comprimidos de lo que le fue indicado, consulte inmediatamente a su médico y/o farmacéutico. Concurra al hospital más cercano y lleve consigo el envase o llame a los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

IF-2018-43055074-ARNDERM#ANMAT

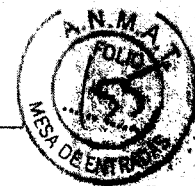
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

DR^A M.C. DIAZ DE LIAÑO

página 3 de 6

Directora Técnica

M.N. 8861 - M.P. 10620



Si olvidó tomar ARISDAR comprimidos

Tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde. Si el horario es cercano a la próxima dosis, simplemente seltée la dosis olvidada y tome la siguiente, pero no tome una dosis doble al mismo tiempo para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ARISDAR comprimidos

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

4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **ARISDAR** comprimidos puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ARIPIPRAZOL?"
- Accidente cerebrovascular en personas de edad avanzada (problemas cerebrovasculares) que pueden conducir a la muerte
- Síndrome neuroléptico maligno (SMN). Informe de inmediato a su profesional de la salud si presenta alguno o todos los siguientes síntomas: fiebre alta, músculos rígidos, confusión, sudoración, cambios en el pulso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Estos pueden ser síntomas de una enfermedad rara y grave que puede conducir a la muerte. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas.
- Movimientos descontrolados del cuerpo (discinesia tardía). Aripiprazol puede causar movimientos que usted no puede controlar en su cara, lengua u otras partes del cuerpo. La discinesia tardía puede no desaparecer, incluso si deja de recibir Aripiprazol. La discinesia tardía también puede comenzar después de dejar de recibir Aripiprazol.
- Problemas con su metabolismo tales como:
 - Alto nivel de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y diabetes. Los aumentos de azúcar en la sangre pueden ocurrir en algunas personas que toman Aripiprazol. El azúcar en la sangre extremadamente alto puede causar coma o muerte. Si tiene diabetes o factores de riesgo para la diabetes (como sobrepeso o antecedentes familiares de diabetes), su proveedor de atención médica debe revisar su nivel de azúcar en la sangre antes de comenzar a Aripiprazol y durante su tratamiento.
 - Llame a su médico si tiene alguno de estos síntomas de azúcar en la sangre mientras recibe Aripiprazol:
 - siente mucha sed, necesita orinar más de lo habitual, siente mucha hambre, siente debilidad o cansancio, siente malestar estomacal, siente confusión o su aliento huele a fruta.
 - Aumentan los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre.
 - Aumento de peso
- Necesidades inusuales. Algunas personas que toman ABILIFY han tenido impulsos inusuales, como juegos de azar, comidas compulsivas o comidas que no pueden controlar (compulsivas), compras compulsivas y deseos sexuales. Si usted o los miembros de su familia notan que usted está teniendo deseos o comportamientos inusuales, hable con su médico.
- Hipotensión ortostática (disminución de la presión arterial). Mareo o desmayo puede ocurrir cuando se levanta demasiado rápido de una posición sentada o acostada.
- Bajo recuento de glóbulos blancos
- Convulsiones
- Problemas con el control de la temperatura corporal, especialmente cuando hace mucho ejercicio o está en un área muy caliente. Es importante que beba agua para evitar la deshidratación

IF-2018-43055094-APN-DEPM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
 Dra. M.C. DIAZ DE LIAÑO

página 4 de 6
 Directora Técnica
 M.R. 8861 - M.P. 10620



- Dificultad para tragar que puede causar que los alimentos o líquido penetren en sus pulmones.

Los efectos secundarios más comunes de aripiprazol en adultos incluyen:

náuseas mareos vómitos ansiedad estreñimiento insomnio dolor de cabeza inquietud visión borrosa sentido interior de enfermedad respiratoria superior inquietud / necesidad de moverse (acatisia)

Los efectos secundarios más comunes de aripiprazol en niños incluyen:

sensación de sueño insomnio dolor de cabeza náuseas vómitos nariz congestionada fatiga aumento de peso aumento o disminución del apetito movimientos incontrolados tales como inquietud, temblor aumento de la saliva o babeo rigidez muscular.

Los efectos adversos frecuentes (qué afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) son: espasmos, contracciones incontrolables, dolor de cabeza, cansancio, náuseas, vómitos, malestar de estómago, estreñimiento, aumento de la producción de saliva, mareos, alteración del sueño, agitación, somnolencia, temblor y visión borrosa.

Los efectos indeseables poco frecuentes (que afectan entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes) son: mareos, especialmente cuando se levantan tras estar acostados o sentados, o sienten que el corazón se acelera. Algunas personas pueden sentirse deprimidas.

Los efectos indeseables más comunes en la población pediátrica fueron: somnolencia, dolor de cabeza, vómitos, fatiga aumento del apetito, incremento de peso, problemas para dormir, náuseas, congestión nasal, espasmos o contracciones incontrolables.

Evite ingerir alcohol mientras está en tratamiento con ARISDAR y situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas).

Comunicación de efectos adversos: Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Con la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE ARISDAR comprimidos

Conservar el lugar seco a temperatura inferior de 30°C en su envase original.

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

No utilice **ARISDAR** comprimidos después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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



6. INFORMACIÓN ADICIONAL

FORMULA

Cada comprimido de 5 mg contiene: **Aripiprazol 5 mg**; Excipientes: Lactosa monohidrato 57,80 mg; Almidón de maíz 26,70 mg; Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) 1,30 mg; Celulosa microcristalina PH101 54,43 mg; Estearato de Magnesio 4,60 mg; Laca FD&C amarillo N°5 tartrazina (CI 19140) 0,17 mg.

Cada comprimido de 10 mg contiene: **Aripiprazol 10 mg**; Excipientes: Lactosa monohidrato 115,60 mg; Almidón de maíz 53,40 mg; Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) 2,60 mg; Celulosa microcristalina PH101 108,86 mg; Estearato de Magnesio 9,20 mg; Laca FD&C amarillo N°5 tartrazina (CI 19140) 0,34 mg.

Cada comprimido de 15 mg contiene: **Aripiprazol 15 mg**; Excipientes: Lactosa monohidrato 173,40 mg; Almidón de maíz 80,01 mg; Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) 3,90 mg; Celulosa microcristalina PH101 163,30 mg; Estearato de Magnesio 13,80 mg; Laca FD&C amarillo N°5 tartrazina (CI 19140) 0,50 mg.

CONSERVACION

Conservar en un ambiente seco, preferentemente entre 15°C y 30°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

PRESENTACIONES

ARISDAR Aripiprazol 5 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

ARISDAR Aripiprazol 10 mg: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

ARISDAR Aripiprazol 15 mg: Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos. Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos de Uso Hospitalario Exclusivo.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56120

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C., O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón., Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....

IF-2018-43055034-APN-DERM#ANMAT

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
DRA. M.C. DIAZ DE LIAÑO
Directora Técnica
M.N. 8861 - M.P. 10620



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-43055034-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: inf pacientes 14516-17-6 Certificado N°56120

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.03 13:03:33 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.03 13 03 33 -03'00'