



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **4194**

BUENOS AIRES, **28 JUL 2010.**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004745-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEMIDAL / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg – 15mg – 20mg, aprobada por Certificado N° 53.792.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 214 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

4194

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEMIDAL / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg – 15mg – 20mg, aprobada por Certificado N° 53.792 y Disposición N° 2714/07, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 160 a 177, 178 a 195 y 196 a 213.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2714/07 los prospectos autorizados por las fojas 160 a 177, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.792 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

4194


ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004745-10-2

DISPOSICION Nº

js

4194


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4194** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.792 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEMIDAL / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg – 15mg – 20mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2714/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017573-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2714/07.-	Prospectos de fs. 160 a 177, 178 a 195 y 196 a 213, corresponde desglosar de fs. 160 a 177.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 53.792 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **28 JUL 2010**, del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-004745-10-2

DISPOSICIÓN N° **4194**

[Handwritten Signature]
 DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 ANMAT.

4194



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

LEMIDAL

ARIPIPIRAZOL, 10, 15 y 20 mg

Comprimidos recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada Lista IV

Industria Argentina

Fórmulas:

Comprimidos x 10 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Aripiprazol	10,00 mg
Excipientes:	
Povidona K-30	7,25 mg
Celulosa microcristalina	15,00 mg
Lactosa	58,70 mg
Croscarmelosa sódica	6,50 mg
Talco	2,50 mg
Estearato de magnesio	0,80 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E-15	1,50 mg
Polietilenglicol 6000	0,67 mg
Sacarina sódica	0,08 mg
Dióxido de titanio	2,00 mg

Comprimidos x 15 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Aripiprazol	15,00 mg
Excipientes:	
Povidona K-30	10,85 mg
Celulosa microcristalina	22,50 mg
Lactosa	88,05 mg

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rub

4194



Croscarmelosa sódica	9,75 mg
Talco	3,75 mg
Estearato de magnesio	1,20 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15	2,25 mg
Polietilenglicol 6000	1,00 mg
Sacarina sódica	0,12 mg
Dióxido de titanio	3,00 mg
Oxido de hierro rojo	0,03 mg

Comprimidos recubiertos x 20 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Aripiprazol	20,00 mg
Excipientes:	
Povidona K-30	14,47 mg
Celulosa microcristalina	30,00 mg
Lactosa	117,40 mg
Croscarmelosa sódica	13,00 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,60 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa E-15	3,00 mg
Polietilenglicol 6000	1,33 mg
Sacarina sódica	0,16 mg
Dióxido de titanio	4,00 mg
Oxido de hierro rojo	0,04 mg

Acción Terapéutica: Antipsicótico.

Indicaciones:

Esquizofrenia

LEMIDAL está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad.

Trastorno bipolar

Monoterapia

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rub

4194



LEMIDAL está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I con o sin características sicóticas en adultos y en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad.

Terapia adyuvante

LEMIDAL está indicado como terapia adyuvante del litio o del valproato para el tratamiento agudo de episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I, con o sin características sicóticas, en adultos y en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad.

Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

LEMIDAL está indicado como terapia adyuvante de antidepresivos para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor en adultos.

Acción Farmacológica: Si bien se desconoce el mecanismo de acción del aripiprazol se estima que sus efectos son debidos a la actividad agonista parcial sobre los receptores D_2 y $5 HT_{1A}$, y antagonista sobre los receptores HT_{2A} . La aparición de hipotensión ortostática con aripiprazol puede deberse al antagonismo alfa adrenérgico.

Farmacocinética: El aripiprazol es bien absorbido alcanzando concentraciones máximas a las 3-5 hs, con una biodisponibilidad del 90% que no se modifica con la ingesta alimentaria. El aripiprazol y su principal metabolito (dehidroaripiprazol) presenta ligadura del 99% a proteínas plasmáticas. Se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a las 2 semanas de tratamiento. Es metabolizado por las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 representando la forma dehidro (activa) un 40% de la

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAG. PROF. 11.037

fab



concentración plasmática. El aripiprazol presenta un vida media de 75 hs y la forma dehidro 94 hs., eliminándose un 25% por orina y un 55% por materia fecal.

En pacientes con fallo renal o hepático, en ancianos, en fumadores o por diferencias de sexo o de raza no se han observado diferencias farmacocinéticas significativas.

Posología y Modo de administración:

Esquizofrenia

Dosis usual para el tratamiento agudo

Adultos

La dosis inicial y objetivo recomendada para LEMIDAL es 10 mg/día o 15 mg/día administrados en un régimen de una vez por día independientemente de las comidas. LEMIDAL se ha evaluado en forma sistemática y ha demostrado su eficacia en un rango de dosis de 10 mg/día a 30 mg/día, cuando se administró en la formulación de comprimidos; sin embargo, las dosis mayores de 10 mg/día o 15 mg/día no fueron más efectivas que las de 10 mg/día o 15 mg/día. No debe aumentarse la dosis antes de las 2 semanas, que es el tiempo necesario para lograr un estado estacionario.

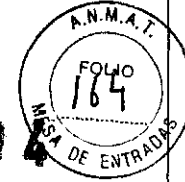
Adolescentes

La dosis objetivo recomendada de LEMIDAL es de 10 mg/día. El aripiprazol se estudió en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad con esquizofrenia en dosis diarias de 10 mg y 30 mg. La dosis diaria inicial en estos pacientes fue de 2 mg, que se ajustó en forma gradual a 5 mg luego de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg 2 días adicionales más tarde. Los siguientes aumentos de la dosis deben administrarse en 5 mg. La dosis de 30 mg/día no demostró ser más eficaz que la dosis de 10 mg/día.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4194



LEMIDAL puede administrarse independientemente de las comidas.

Terapia de mantenimiento

Adultos

Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo un paciente debe permanecer recibiendo tratamiento con aripiprazol, la evaluación sistemática de los pacientes con esquizofrenia que habían estado sintomáticamente estables con otros medicamentos antipsicóticos durante períodos de 3 meses o más, que fueron discontinuados del tratamiento con estos medicamentos y que, luego, recibieron aripiprazol 15 mg/día y permanecieron en observación para detectar recidiva durante un período máximo de 26 semanas ha demostrado un beneficio de dicho tratamiento de mantenimiento. Los pacientes deben someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Adolescentes

No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia en la población pediátrica. Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo un paciente adolescente debe permanecer recibiendo el tratamiento con aripiprazol, la eficacia del mantenimiento se puede extrapolar de los datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticas de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos. De este modo, generalmente se recomienda que los pacientes que presentan respuesta continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis mínima necesaria

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.017

4194



para mantener la remisión. Los pacientes deben volver a someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Cambio de otros antipsicóticos

No existen datos recolectados en forma sistemática que aborden específicamente a los pacientes con esquizofrenia que cambian de otros antipsicóticos a aripiprazol o en relación con la administración concomitante con otros antipsicóticos. Si bien la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación más gradual puede ser la más adecuada para otros. En todos los casos, se debe atenuar el período de la administración de antipsicóticos superpuestos.

Trastorno bipolar

Dosis usual para el tratamiento agudo

Adultos

La dosis inicial y objetivo recomendada es de 15 mg como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato administrada una vez por día, independientemente de las comidas. La dosis puede aumentarse a 30 mg/día sobre la base de la respuesta clínica. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 30 mg/día en estudios clínicos.

Pacientes pediátricos

Se ha establecido la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con trastorno bipolar I con dosis de 10 mg/día o 30 mg/día. La dosis objetivo recomendada de LEMIDAL es de 10 mg/día, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato. La dosis diaria inicial en estos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rub

194



pacientes fue 2 mg/día, que se ajustó a 5 mg/día luego de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg/día luego de 2 días adicionales. Los subsiguientes aumentos de la dosis deben administrarse en incrementos de 5 mg/día. LEMIDAL puede administrarse independientemente de las comidas.

Terapia de mantenimiento

Adultos

Mientras no haya evidencia disponible que responda a la pregunta sobre cuánto tiempo un paciente debe permanecer recibiendo el tratamiento con aripiprazol, ya sea como monoterapia o como terapia adyuvante, los pacientes adultos con trastorno bipolar I que habían estado sintomáticamente estables con aripiprazol (15 mg/día o 30 mg/día como monoterapia con una dosis inicial de 30 mg/día) durante al menos 6 semanas consecutivas y, luego, fueron aleatorizados a los comprimidos de aripiprazol (15 mg/día o 30 mg/día) o placebo y monitoreados por recidiva, demostraron un beneficio de dicho tratamiento de mantenimiento. Si bien existe un consenso general acerca de que es aconsejable el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no se han obtenido datos que avalen el uso de aripiprazol en dicho tratamiento a largo plazo (fuera de las 6 semanas). Los médicos que opten por usar LEMIDAL durante períodos extendidos, es decir, más de 6 semanas, deben volver a evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente.

Pacientes pediátricos

No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tra-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4194



tamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en la población pediátrica. Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con aripiprazol en el paciente pediátrico, la eficacia del mantenimiento se puede extrapolar de los datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos. De este modo, se recomienda generalmente que los pacientes que responden continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis mínima necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben someterse periódicamente a evaluaciones para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor

Dosis usual para el tratamiento agudo.

Adultos

La dosis inicial recomendada de LEMIDAL como tratamiento adyuvante para los pacientes que ya toman un antidepresivo es de 2 a 5 mg/día. La eficacia de aripiprazol como terapia adyuvante para el trastorno depresivo mayor se estableció dentro de un rango de dosis de 2 mg/día a 15 mg/día. Los ajustes de la dosis hasta 5 mg/día deben realizarse gradualmente en intervalos no menores que 1 semana.

Pacientes pediátricos

No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor en la población pediátrica.

Terapia de mantenimiento

No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tra-

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.032

11/11

7184



tamiento de mantenimiento del trastorno depresivo mayor. Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo se mantener el tratamiento con LEMIDAL en el paciente, los pacientes deben volver a someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Ajuste de la dosis

Los ajustes de la dosis en adultos no se indican de rutina sobre la base de la edad, el sexo, la raza o el estado de deterioro de la función renal o hepática.

Ajuste de la dosis para pacientes que toman aripiprazol en forma concomitante con inhibidores fuertes del CYP3A4: cuando se indica la administración concomitante de aripiprazol con inhibidores fuertes del CYP3A4, tales como ketoconazol o claritromicina, la dosis de aripiprazol debe disminuirse a la mitad de la dosis usual. Cuando se retira el inhibidor del CYP3A4 de la terapia combinada, se debe aumentar entonces la dosis de aripiprazol.

Ajuste de la dosis para los pacientes que toman aripiprazol en forma concomitante con los inhibidores potenciales del CYP2D6: cuando se produce la administración concomitante con los inhibidores potenciales del CYP2D6, tales como quinidina, fluoxetina o paroxetina, con el aripiprazol, se debe reducir la dosis de aripiprazol al menos a la mitad de su dosis normal. Cuando el inhibidor CYP2D6 se retira de la terapia combinada, la dosis de aripiprazol se debe luego aumentar. Cuando LEMIDAL adyuvante se administra a pacientes con trastorno depresivo mayor, LEMIDAL se debe

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11-037

4194



administrar sin ajuste de dosis, como se especifica en la sección *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*.

Ajuste de la dosis para los pacientes que toman inductores potenciales del CYP3A4: cuando un inductor potencial del CYP3A4, como la carbamazepina, se agrega al tratamiento con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe duplicarse. Los aumentos adicionales de la dosis deben basarse en la evaluación clínica. Cuando el inductor del CYP3A4 se retira del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe reducirse a 10 mg a 15 mg.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno: Las drogas antipsicóticas como el aripiprazol pueden ocasionar la aparición de este síndrome potencialmente fatal, caracterizado por: fiebre, rigidez muscular, trastornos mentales, pulso irregular, taquicardia, sudoración, arritmias, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda. El tratamiento de este cuadro obliga a interrumpir la medicación antipsicótica y al control sintomático de las alteraciones que se presenten. Se deberá evaluar estrictamente la conveniencia de reinstaurar el tratamiento antipsicótico en pacientes que han presentado síndrome neuroléptico maligno, por el riesgo de recurrencia.

Disquinesia tardía: Pacientes tratados con drogas antipsicóticas pueden presentar un cuadro potencialmente irreversible de movimientos disquinéticos e involuntarios, más frecuentes en ancianos y mujeres. Si bien se cree que el riesgo de aparición de este cuadro está relacionado con la duración y la intensidad del

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11037

4194



tratamiento, puede asimismo presentarse en tratamientos recientes y a dosis bajas. No existe tratamiento conocido para este cuadro aunque parece remitir con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden aminorar los síntomas y enmascarar el cuadro.

Para disminuir el riesgo de disquinesia tardía el tratamiento crónico con antipsicóticos se reservará para los pacientes con buena respuesta al tratamiento y que carezcan de terapias alternativas menos riesgosas. Los tratamientos crónicos se realizarán con la menor dosis y durante el menor tiempo posible, evaluando periódicamente la necesidad de continuar la terapia.

Si bien se recomienda suspender el tratamiento con aripiprazol ante la menor evidencia de disquinesia tardía, ciertos pacientes pueden necesitar proseguir con el tratamiento a pesar de estas alteraciones.

En un estudio doble ciego de 10 semanas de duración efectuado en pacientes con psicosis asociada con Alzheimer se observó una mortalidad del 3.8% en los pacientes tratados con aripiprazol (4 de 105 pacientes), no observándose mortalidad alguna en el grupo placebo. La eficacia y seguridad de esta droga en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la demencia no ha sido establecida.

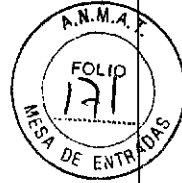
AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA Y TENDENCIA AL SUICIDIO Y FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un alto riesgo de muerte. Los análisis realizados en diecisiete estudios controlados con placebo (duración

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4194



modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco entre 1,6 y 1,7 veces mayor que el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. Durante un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con el fármaco fue de alrededor del 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo de placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes fueron de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (por ej., neumonía). Los estudios de observación sugieren que, de modo similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro el grado en que los hallazgos de aumento de la mortalidad en estudios de observación puede atribuirse a los antipsicóticos en oposición a algunas características de los pacientes. LEMIDAL (aripiprazol) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

En comparación con el placebo los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo sobre el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Toda persona que considere el uso de LEMIDAL adyuvante o cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven debe equiparar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios de corto plazo no mostraron un

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

fab

4194



aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una disminución en el riesgo con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y más. Las enfermedades como depresión y determinados trastornos psiquiátricos están en sí mismos asociados con mayores riesgos de suicidio. Los pacientes de todas las edades que han iniciado un tratamiento con antidepresivos deben ser monitoreados adecuadamente y observados con atención para detectar desmejoramiento clínico, tendencia al suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Se debe advertir a los familiares y cuidadores sobre la necesidad de tener que permanecer en estrecha observación y mantener una comunicación con el profesional que recete. LEMIDAL no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos con depresión [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Precauciones: El aripiprazol debe administrarse con precaución a pacientes con cardiopatía, trastornos cerebrovasculares o que presenten factores predisponentes para la hipotensión arterial (deshidratación, tratamiento antihipertensivo), ya que por su acción antagonista alfa adrenérgica puede provocar hipotensión ortostática.

En pacientes con antecedentes de convulsiones o con enfermedades proconvulsivas (por ej.: enf. de Alzheimer), sobre todo si son mayores de 65 años, debe utilizarse con precaución el aripiprazol.

Asimismo puede provocar somnolencia y entorpecer la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas peligrosas.

Como todo antipsicótico el aripiprazol puede alterar la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4194



capacidad del organismo para disminuir la temperatura corporal, por lo cual se administrará con precaución en pacientes con tendencia a la hipertermia (deshidratación, terapia anticolinérgica, gimnasia excesiva, exposición a temperaturas altas, etc.

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se han observado algunos casos de hiperglucemia, asociada excepcionalmente con cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte, si bien se desconoce con precisión la relación fisiopatológica entre el uso de estas drogas y el desarrollo de hiperglucemia. Los pacientes diabéticos o con factores de riesgo para diabetes (obesidad, historia familiar) deben ser monitoreados periódicamente en relación con sus niveles de glucemia. En algunos casos la hiperglucemia desapareció con la suspensión del antipsicótico atípico.

Por alterar la motilidad del esófago el aripiprazol debe administrarse con cuidado en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa (ancianos, enf. de Alzheimer).

El riesgo de suicidio es inherente a todo cuadro psicótico por lo que se recomienda el control estricto de los pacientes de alto riesgo durante el tratamiento.

En pacientes con psicosis asociada a demencia debe preverse la posibilidad de que existan trastornos deglutorios o somnolencia que predispongan a la aspiración pulmonar.

Existen experiencia escasa sobre el empleo de aripiprazol en pacientes con cardiopatía inestable, infarto reciente o enfermedades isquémicas.

No existen estudios suficientes sobre la capacidad del aripiprazol para inducir abuso, tolerancia o dependencia.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

6196



física por lo cual se deberán pesquisar los antecedentes de abuso en cada paciente y prestar especial atención a la aparición de síntomas tempranos de abuso (aparición de tolerancia, aumento de la dosis, tendencia a proveerse de la droga.

Embarazo: Si bien no existen estudios en seres humanos, las experiencias en animales gestantes demostraron posible teratogenicidad por aripiprazol por lo cual solo deberá emplearse en el embarazo si los beneficios eventuales justifican el riesgo.

Lactancia: Se ignora si la droga se elimina con la leche humana por lo cual solo se administrará si los beneficios superan a los riesgos eventuales.

Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia y seguridad del aripiprazol en adolescentes y niños.

Uso geriátrico: Si bien no se han detectado diferencias farmacocinéticas en pacientes ancianos, los pacientes con enfermedad de Alzheimer requieren un control estricto ya que pueden presentar menor tolerancia al aripiprazol.

Interacciones medicamentosas: El aripiprazol debe administrarse con cuidado en pacientes que consumen alcohol u otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso central. Por su acción alfa adrenérgica puede aumentar la acción de algunas drogas antihipertensivas.

El metabolismo del aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Las drogas que inducen el sistema CYP3A4 (por ej.: carbamazepina) pueden aumentar el metabolismo de aripiprazol disminuyendo su concentración plasmática, mientras que los inhibidores de este sistema (por ej.: ketoconazol) y del sistema CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) pueden

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FÉLIX GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

Emb

4194



inhibir la eliminación del aripiprazol aumentando así su concentración plasmática.

El uso combinado de aripiprazol con inhibidores del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol) obliga a reducir al 50% la dosis de aquél, aumentándose la misma al suspender el inhibidor. No existe información sobre interacciones del aripiprazol con inhibidores débiles del CYP3A4 (eritromicina, jugo de pomelo).

El uso combinado de aripiprazol con inhibidores del CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) obliga a reducir al 50% la dosis de aquél, aumentándose la misma al suspender el inhibidor.

Cuando se administre aripiprazol a pacientes que reciban inductores del CYP3A4 (ej.: carbamazepina) se deberá aumentar al doble la dosis del mismo (20-30 mg/día). Aumentos adicionales se basarán en la evaluación clínica. Se deberá disminuir la dosis de aripiprazol (10-15 mg/día) al interrumpir la administración del inductor.

No se han descripto interacciones entre aripiprazol y ácido valproico, litio, omeprazol, famotidina, dextrometorfano y warfarina.

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes son:

Generales: Astenia, traumatismo accidental, fiebre, dolores abdominales, dolor lumbar, síndrome gripal, edema periférico, dolor torácico, dolor cervical, rigidez cervical, insomnio, ansiedad, confusión, otalgia, aumento de peso.

Digestivos: Náuseas, vómitos, anorexia, constipación, diarrea, dispepsia, odontalgia, boca seca.

Neurológicos: Cefalea, psicosis, hipertonia, confusión

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

4194



si3n, nerviosismo, sialorrea, acatisia, temblor, agitaci3n, psicosis, hipertonia, extrapiramidalismo, depresi3n, hostilidad, tendencias suicidas, reacci3n maniaca, marcha inestable, visi3n borrosa.

Osteomusculares: Mialgias y calambres.

Cardiovasculares: Hipo o hipertensi3n, taquicardia, bradicardia, acortamiento del intervalo QT.

Respiratorios: Tos, faringitis, neumonía, rinitis, catarro de vías aéreas superiores, disnea.

Dermatológicos: Prurito, piel seca, rash, úlceras, sudoraci3n.

Genitourinarios: Vaginitis, dismenorrea, incontinencia urinaria.

Órganos de los sentidos: Conjuntivitis, otalgia, visi3n borrosa.

Si bien la incidencia de sntomas extrapiramidales ha sido similar a la observada con placebo, se evidenci3 una mayor incidencia acatisia con aripiprazol.

El aripiprazol puede acortar el intervalo QT en el electrocardiograma.

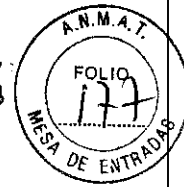
No se han informado alteraciones en los parámetros de laboratorio más frecuentes.

Sobredosificaci3n: Se ha comunicado un caso de sobredosis con 180 mg de aripiprazol que solamente present3 v3mitos y somnolencia. En otros casos informados no se han observado alteraciones en los signos vitales, parámetros de laboratorio o electrocardiograma. No existe tratamiento específico, por lo cual se efectuará la administraci3n de carb3n activado en las primeras horas, y medidas generales de sost3n que incluirán el monitoreo cardíaco. La hemodiálisis no es de utilidad debido a la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

4194



alta tasa de ligadura proteica de la droga y su metabolito principal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: Envases con 10, 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión:/..../..

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037