



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **563** [1]

BUENOS AIRES, **04** SEP 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009456-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARLEMIDE / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5,00 mg - 10,00 mg - 15,00 mg - 20,00 mg - 30,00 mg, aprobada por Certificado Nº 52.109.

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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

5631

Que a fojas 384 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARLEMIDE / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5,00 mg – 10,00 mg – 15,00 mg – 20,00 mg – 30,00 mg, aprobada por Certificado Nº 52.109 y Disposición Nº 2045/05, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 8 a 115, para los prospectos y de fojas 367 a 381, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2045/05 los prospectos autorizados por las fojas 8 a 43 y la información para el paciente de fojas 367 a 371 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

5631

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 Nº 52.109 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

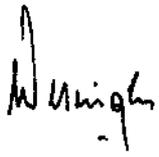
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

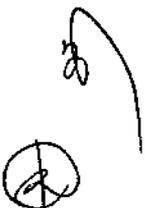
EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009456-13-1

DISPOSICIÓN Nº

5631

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5631**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.109 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ARLEMIDE / ARIPIPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5,00 mg - 10,00 mg - 15,00 mg - 20,00 mg - 30,00 mg.-

5

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2045/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013232-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.-	- Anexo de Disposición N° 3742/12.-	Prospectos de fs. 8 a 115, corresponde desglosar de fs. 8 a 43. Información para el paciente de fs. 367 a 381, corresponde desglosar de fs. 367 a 371.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.109 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **04 SEP 2013**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009456-13-1

DISPOSICIÓN N° **56371**

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

**Arlemide®
ARIPIPRAZOL
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

ADVERTENCIAS: MAYOR MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA Y SUICIDIO Y FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Los análisis de diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes que consumen fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un estudio típico, controlado, de 10 semanas de duración, 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 placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro en qué medida los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden ser atribuidos al fármaco antipsicótico en comparación con alguna característica(s) de los pacientes. **Arlemide®** (aripiprazol) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [consulte *Advertencias y precauciones*].

Los antidepresivos aumentaron el riesgo del pensamiento suicida y el comportamiento suicida (suicidio) en comparación con placebo en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Cualquiera que considere el uso de **Arlemide®** como adyuvante o de cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven debe sopesar este riesgo con la necesidad clínica. Estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años; hubo una reducción en el riesgo con antidepresivos en comparación con placebo, en adultos mayores de 65 años. La depresión y ciertos trastornos psiquiátricos están asociados en sí mismos con aumentos en el riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que se inician en el tratamiento con antidepresivos deben ser controlados adecuadamente y vigilados muy de cerca para detectar empeoramiento clínico, intento de suicidio, o cambios inusuales en el comportamiento. Las familias y los cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el prescriptor. **Arlemide®** no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos con depresión [ver *Advertencias y precauciones*]

COMPOSICION:

Cada comprimido de **Arlemide®** 5,00 mg contiene: Aripiprazol 5,00mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo; c.s.

Cada comprimido de **Arlemide®** 10,00 mg contiene: Aripiprazol 10,00mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo; c.s.

Cada comprimido de **Arlemide®** 15,00 mg contiene: Aripiprazol 15,00mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo; c.s.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Cada comprimido de **Arlemide**[®] 20,00 mg contiene: Aripiprazol 20,00mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo; c.s.

Cada comprimido de **Arlemide**[®] 30,00 mg contiene: Aripiprazol 30,00mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo; c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Código ATC: N05 AX12

Antipsicótico.

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

Arlemide[®] está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (*según DSM IV*). La eficacia del aripiprazol se estableció en cuatro estudios de 4-6 semanas en adultos y un estudio de 6 semanas de duración en adolescentes (13 a 17 años). La eficacia de mantenimiento se demostró en un estudio en adultos y puede ser extrapolada a adolescentes.

Trastorno Bipolar I:

-*Tratamiento agudo de Episodios Maníacos y Mixtos (según DSM IV)*

Arlemide[®] está indicado para el tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en terapia combinada con litio o valproato. La eficacia como monoterapia se estableció en cuatro estudios de monoterapia de 3 semanas de duración en adultos y un estudio de monoterapia de 4 semanas en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años). La eficacia como tratamiento coadyuvante se estableció en un estudio de 6 semanas en adultos.

-*Tratamiento de mantenimiento en el Trastorno Bipolar I (según DSM IV)*

Arlemide[®] está indicado para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, en monoterapia y como coadyuvante del litio o del valproato. La eficacia de mantenimiento se demostró en un estudio de mantenimiento como monoterapia y en un estudio de mantenimiento coadyuvante en adultos.

Trastorno Depresivo Mayor:

-*Tratamiento coadyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (según DSM IV)*

Arlemide[®] está indicado para su uso como terapia coadyuvante a los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). La eficacia se estableció en dos estudios de 6 semanas de duración en adultos con TDM que tenían una respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva durante el episodio actual.

Trastorno Autista:

-*Irritabilidad asociada con el Trastorno Autista (según DSM IV)*

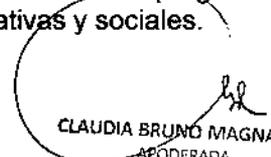
Arlemide[®] está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con el trastorno autista. La eficacia se estableció en dos estudios de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con irritabilidad asociada con trastorno autista (incluyendo síntomas de agresión hacia los demás, autoagresión deliberada, rabietas, y estados de ánimo rápidamente cambiantes).

-Consideraciones especiales en el tratamiento de la Esquizofrenia Pediátrica, del Trastorno Bipolar I, y de la irritabilidad asociada con el Trastorno Autista

Los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son a menudo trastornos mentales graves con perfiles variables de síntomas que no siempre son congruentes con los criterios de diagnóstico para adultos. Se recomienda que el tratamiento con medicación psicotrópica en los pacientes pediátricos sólo se inicie después de haber realizado una minuciosa evaluación diagnóstica y una cuidadosa consideración y atención de los riesgos asociados con el tratamiento medicamentoso. El tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos con esquizofrenia, trastorno bipolar I, e irritabilidad asociada con trastorno autista está indicado como parte de un programa total de tratamiento que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

El mecanismo de acción del aripiprazol, al igual que otros fármacos que tienen eficacia en la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor y la irritabilidad asociada con trastorno autista, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol es mediada a través de la combinación de actividad agonista parcial a nivel de los receptores D_2 y $5-HT_{1A}$ y de la actividad antagonista a nivel de los receptores $5-HT_{2A}$. Las acciones en los receptores que no sean D_2 , $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{2A}$ pueden explicar algunos de los otros efectos clínicos del aripiprazol (por ejemplo, la hipotensión ortostática observada con aripiprazol puede ser explicada por su actividad antagonista a nivel de los receptores alfa-adrenérgicos).

El aripiprazol exhibe una alta afinidad por los receptores de dopamina D_2 y D_3 , y de serotonina $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{2A}$ (valores K_i de 0,34 nM, 0,8 nM, 1,7 nM y 3,4 nM, respectivamente), una afinidad moderada por los receptores de dopamina D_4 , de serotonina $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$, alfa 1-adrenérgicos y de histamina H_1 (valores K_i de 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM y 61 nM, respectivamente), y una afinidad moderada por el sitio de recaptación de serotonina ($K_i = 98$ nM). El aripiprazol no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos ($IC_{50} > 1000$ nM). El aripiprazol funciona como un agonista parcial de los receptores de dopamina D_2 y serotonina $5-HT_{1A}$, y como un antagonista de los receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$.

Propiedades farmacocinética:

La actividad de **Arlemide**[®] es supuestamente debida principalmente al fármaco madre, aripiprazol y, en menor medida, a su principal metabolito, dehidro-aripiprazol, que se ha demostrado que tiene afinidad por los receptores D_2 similar a la del fármaco original y representa el 40% de la exposición al fármaco madre en plasma. Las vidas medias promedio de eliminación son de 75 horas y 94 horas para el aripiprazol y el dehidro-aripiprazol, respectivamente. Las concentraciones en estado estable se alcanzan a los 14 días de dosificación para ambos grupos activos. La acumulación de aripiprazol es predecible a partir de la farmacocinética de una única dosis. En estado estacionario, la farmacocinética de aripiprazol es proporcional a la dosis. La eliminación de aripiprazol se realiza principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas P450, la CYP2D6 y la CYP3A4.

Absorción:

Comprimidos: El aripiprazol se absorbe bien tras la administración del comprimido, con concentraciones plasmáticas máximas que se producen dentro de las 3 horas a 5 horas; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación de comprimidos es del 87%. **Arlemide**[®] se puede administrar con o sin alimentos. La administración de **Arlemide**[®] en comprimidos de 15 mg con un alimento rico en grasas estándar no afectó significativamente la $C_{máx}$ o el AUC del aripiprazol o de su metabolito activo, dehidro-aripiprazol, pero se retrasó el $T_{máx}$ en 3 horas para el aripiprazol y en 12 horas para el dehidro-aripiprazol.

Distribución:

El volumen de distribución en estado estacionario del aripiprazol luego de la administración por vía intravenosa es alto (404 L o 4,9 L/kg), lo que indica una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, el aripiprazol y su metabolito principal están unidos a proteínas en más de un 99%, principalmente a la albúmina. En voluntarios sanos a quienes se les administró 0.5 mg/día a 30 mg/día de aripiprazol durante 14 días, hubo una ocupación del receptor D_2 dosis-dependiente indicando la penetración de aripiprazol en el cerebro de los seres humanos.

Metabolismo y eliminación:

El aripiprazol se metaboliza principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. En base a estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación y la hidroxilación del aripiprazol, y la N-desalquilación es catalizada por la enzima CYP3A4. El aripiprazol es el fármaco predominante en la circulación sistémica. En estado estacionario, el dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, representa alrededor del 40% del AUC de aripiprazol en el plasma.

Aproximadamente el 8% de los caucásicos y el 3 - 8% de la población de raza negra/afro-americana no tienen la capacidad de metabolizar los sustratos de la CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML), mientras que el resto son metabolizadores rápidos (MR). Los MLs tienen un aumento aproximado del 80% en la exposición al aripiprazol y una disminución cercana al 30% en la exposición al metabolito activo en comparación con los MRs, lo que resulta en una exposición aproximadamente un 60% superior a las moléculas activas totales de una determinada


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



dosis de aripiprazol en comparación con los MRs. La administración concomitante de aripiprazol con inhibidores conocidos de la CYP2D6, como la quinidina o la fluoxetina en los MRs, casi duplica la exposición plasmática de aripiprazol, y es necesario el ajuste de la dosis [ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*]. Del mismo modo, los MLs tienen una mayor exposición al aripiprazol en comparación con los MRs; por lo tanto, los ML deben recibir una dosis inicial reducida a la mitad. Están disponibles pruebas de laboratorio para identificar MLs de la CYP2D6. Las vidas medias promedio de eliminación son de 75 horas y 146 horas para el aripiprazol en los MRs y los MLs, respectivamente. El aripiprazol no inhibe o induce a la vía de la CYP2D6.

Después de una dosis oral única de aripiprazol marcado con [¹⁴C], aproximadamente el 25% y el 55% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y en las heces, respectivamente. Menos del 1% del aripiprazol inalterado se excretó en la orina y fue de aproximadamente el 18% de la dosis oral se recuperó inalterada en las heces.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Esquizofrenia:

Adultos:

Selección de la dosis: La dosis objetivo e inicial recomendada de **Arlemide**[®] es de 10 mg/día o 15 mg/día administrados una vez al día, independientemente de las comidas. **Arlemide**[®] ha sido sistemáticamente evaluado y ha demostrado su eficacia en un rango de dosis de 10 mg/día a 30 mg/día, cuando se administra en la formulación de comprimidos; sin embargo, las dosis superiores a 10 mg/día o 15 mg/día no fueron más efectivas que 10 mg/día o 15 mg/día. Generalmente no deben realizarse incrementos de dosis antes de las 2 semanas, tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de Mantenimiento: El mantenimiento de la eficacia en la esquizofrenia se demostró en un estudio en pacientes con esquizofrenia que habían estado sintomáticamente estables con otros medicamentos antipsicóticos durante periodos de 3 meses o más. En estos pacientes se discontinuaron los medicamentos y se les asignó al azar **Arlemide**[®] 15 mg/día o placebo, evaluándose la recidiva. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

Adolescentes:

Selección de la dosis: La dosis objetivo recomendada de **Arlemide**[®] es de 10 mg/día. El aripiprazol fue estudiado en pacientes adolescentes de 13 a 17 años de edad con esquizofrenia en dosis diarias de 10 mg y 30 mg. La dosis diaria inicial de la formulación en comprimidos en estos pacientes fue de 2 mg, que se ajustó a 5 mg después de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg luego de 2 días adicionales. Los aumentos subsiguientes de dosis deben administrarse en incrementos de 5 mg. La dosis de 30 mg/día no ha demostrado ser más eficaz que la dosis de 10 mg/día. **Arlemide**[®] puede administrarse independientemente de las comidas.

Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de **Arlemide**[®] en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en la población adolescente no ha sido evaluada. Aunque no existe un cuerpo de evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo el paciente adolescente tratado con **Arlemide**[®] debe mantenerse con el fármaco, la eficacia de mantenimiento puede extrapolarse de los datos en adultos a largo plazo con la comparación de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos. Por lo tanto, generalmente se recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Cambio desde otros antipsicóticos:

No hay datos recogidos sistemáticamente para evaluar específicamente a los pacientes con esquizofrenia que cambian de otros antipsicóticos a **Arlemide**[®] ni respecto de la administración concomitante con otros antipsicóticos. Mientras que la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, la suspensión más gradual puede ser más apropiada para los demás. En todos los casos, el periodo de superposición de la administración de antipsicóticos debe ser minimizado.

Trastorno Bipolar I:

Tratamiento agudo de Episodios Maníacos y Mixtos:

Adultos: La dosis inicial recomendada en adultos es de 15 mg una vez al día como monoterapia y 10 mg a 15 mg una vez al día como terapia coadyuvante al litio o al valproato. **Arlemide®** se puede administrar independientemente de las comidas. La dosis objetivo recomendada de **Arlemide®** es de 15 mg/día, en monoterapia o como terapia coadyuvante al litio o al valproato. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg/día en base a la respuesta clínica. La seguridad de las dosis superiores a 30 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Pediatría: La dosis inicial recomendada en pacientes pediátricos (10 a 17 años) como monoterapia es de 2 mg/día, con titulación a 5 mg/día después de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg/día luego 2 días adicionales. La dosis recomendada como tratamiento coadyuvante al litio o al valproato es la misma.

Los aumentos posteriores de la dosis, si son necesarios, deben administrarse en incrementos de 5 mg/día. **Arlemide®** se puede administrar independientemente de las comidas.

Tratamiento de mantenimiento:

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento, ya sea como monoterapia o como terapia coadyuvante, es la misma dosis necesaria para estabilizar a los pacientes durante el tratamiento agudo, tanto para los adultos como para los pacientes pediátricos. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Depresivo Mayor:

Tratamiento coadyuvante del Trastorno Depresivo Mayor:

Adultos:

Selección de la dosis: La dosis inicial recomendada de **Arlemide®** como tratamiento coadyuvante para los pacientes que ya toman un antidepresivo es de 2 mg/día a 5 mg/día. La eficacia de **Arlemide®** como tratamiento coadyuvante para el trastorno depresivo mayor se estableció dentro de un rango de dosis de 2 mg/día a 15 mg/día. Los ajustes de dosis de hasta 5 mg/día deben ocurrir gradualmente, a intervalos de no menos de una semana.

Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de **Arlemide®** en el tratamiento coadyuvante de mantenimiento del trastorno depresivo mayor no ha sido evaluada. Aunque no existe un cuerpo de evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con **Arlemide®** debe estar en mantenimiento, los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Autista:

Irritabilidad asociada con Trastorno Autista:

Pacientes pediátricos:

Selección de la dosis: La eficacia del aripiprazol se ha establecido en el tratamiento de pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con irritabilidad asociada con trastorno autista, a dosis de 5 mg/día a 15 mg/día. La dosis de **Arlemide®** debe ser individualizada de acuerdo a la tolerancia y a la respuesta.

La dosis debe iniciarse con 2 mg/día. La dosis debe ser aumentada a 5 mg/día, con aumentos posteriores a 10 mg/día o 15 mg/día si es necesario. Los ajustes de dosis de hasta 5 mg/día deben ocurrir gradualmente, a intervalos de no menos de 1 semana.

Tratamiento de Mantenimiento: La eficacia de **Arlemide®** en el tratamiento de mantenimiento de la irritabilidad asociada con trastorno autista no ha sido evaluada. Aunque no existe un cuerpo de evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo el paciente tratado con **Arlemide®** debe permanecer en mantenimiento, los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Ajuste de la dosis:

Los ajustes de dosis en adultos no se indican rutinariamente en base a la edad, sexo, raza o función renal o hepática [ver **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**].

Ajuste de dosis para los pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4: Cuando está indicada la administración conjunta de aripiprazol con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o claritromicina, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis habitual. Cuando se retira el inhibidor CYP3A4 de la terapia

combinada, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada [ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*].

Ajuste de dosis para los pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con potenciales inhibidores del CYP2D6: Cuando ocurre la administración concomitante de inhibidores potenciales del CYP2D6 tales como quinidina, fluoxetina o paroxetina con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe reducirse al menos a la mitad de la dosis normal. Cuando se retira el inhibidor CYP2D6 de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada [ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*]. Cuando **Arlemide**[®] adyuvante se administra a pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, **Arlemide**[®] debe ser administrado sin ajuste de la dosis como se indica en *Posología y modo de administración*.

Recomendación de dosis en pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2D6: Cuando se indica la administración conjunta de aripiprazol con inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol o claritromicina) y CYP2D6 (por ejemplo, como quinidina, fluoxetina o paroxetina), la dosis de aripiprazol debe ser reducida a una cuarta parte (25%) de la dosis habitual. Cuando se retira el inhibidor del CYP3A4 y/o CYP2D6 de la terapia combinada, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada [ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*].

Recomendación de dosis en pacientes que toman aripiprazol concomitantemente con inhibidores potentes, moderados o débiles de CYP3A4 y CYP2D6: Los pacientes que estén recibiendo un combinación de inhibidores potentes, moderados y débiles de CYP3A4 y CYP2D6 (por ejemplo, un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor moderado de CYP2D6 o un inhibidor moderado del CYP3A4 con un inhibidor moderado de CYP2D6), la dosis puede reducirse inicialmente a una cuarta parte (25%) de la dosis habitual y luego ajustarse para lograr una respuesta clínica favorable.

Recomendación de dosis en pacientes clasificados como metabolizadores deficientes del CYP2D6 (MP): La dosis de aripiprazol en pacientes MP debe reducirse inicialmente a la mitad (50%) de la dosis habitual y luego ajustarse para conseguir una respuesta clínica favorable. La dosis de aripiprazol en pacientes MP a quienes se les administra un inhibidor potente de CYP3A4 debe reducirse a una cuarta parte (25%) de la dosis habitual [ver *FARMACOLOGÍA CLÍNICA*].

Ajuste de dosis para los pacientes que toman potenciales inductores de CYP3A4: Cuando un potencial inductor del CYP3A4, como la carbamazepina, se añade a la terapia con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser duplicada. Los aumentos adicionales de la dosis deben basarse en la evaluación clínica. Cuando el inductor del CYP3A4 es retirado del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe reducirse a 10 mg a 15 mg [ver *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS*].

CONTRAINDICACIONES:

Reacción de hipersensibilidad conocida a **Arlemide**[®]. Las reacciones varían desde prurito / urticaria a anafilaxia [ver *Reacciones adversas*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Uso en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia:

Aumento de la mortalidad:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte. **Arlemide**[®] (aripiprazol) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver *RECUADRO DE ADVERTENCIAS*].

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo Accidente Cerebrovascular:

En estudios clínicos controlados con placebo (dos estudios con flexibilidad de dosis y un estudio de dosis fija) de psicosis relacionada con demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluso con desenlace fatal, en pacientes tratados con aripiprazol (edad media: 84 años, rango: 78-88 años). En el estudio de dosis fija, hubo una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa para los eventos adversos cerebrovasculares en los pacientes tratados con aripiprazol. El aripiprazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver también el *RECUADRO DE ADVERTENCIAS*].



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.





Experiencia de seguridad en pacientes ancianos con psicosis asociada con la Enfermedad de Alzheimer:

En tres estudios de 10 semanas, controlados con placebo de aripiprazol en pacientes ancianos con psicosis asociada con la enfermedad de Alzheimer (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años), los eventos adversos emergentes del tratamiento que fueron reportados con una incidencia \geq 3% y una incidencia de aripiprazol de al menos el doble que para el placebo fueron letargo [2% con placebo, 5% con aripiprazol], somnolencia (incluyendo sedación) [3% con placebo, 8% con aripiprazol], e incontinencia (principalmente, incontinencia urinaria) [1% con placebo, 5% con aripiprazol], salivación excesiva [0% con placebo, 4% con aripiprazol], y aturdimiento [1% con placebo, 4% con aripiprazol].

La seguridad y eficacia de **Arlemide®** en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada con demencia no han sido establecidas. Si el médico decide tratar a estos pacientes con **Arlemide®**, debe ejercerse una vigilancia, en particular para la aparición de dificultad para tragar o somnolencia excesiva, que podría predisponer a una lesión accidental o aspiración [ver también *RECUADRO DE ADVERTENCIAS*].

Empeoramiento clínico de la depresión y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (suicidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y de ciertos trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son en sí mismos los más fuertes predictores de suicidio. Sin embargo, ha sido una preocupación de larga data, que los antidepresivos puedan tener un papel en la inducción del empeoramiento de la depresión y de la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis combinados de estudios a corto plazo, controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios a corto plazo no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años; hubo una reducción de la suicidalidad con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de estudios controlados con placebo en pacientes adultos con TDM y otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (duración media de 2 meses), de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidalidad entre fármacos, pero con una tendencia hacia el aumento en los pacientes más jóvenes de casi todos los fármacos estudiados. No hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidalidad a través de las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el TDM. Las diferencias de riesgo (fármacos versus placebo), sin embargo, se mantuvieron relativamente estables entre los estratos de edad y a través de las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1.000 pacientes tratados) se proveen en la Tabla 1.

Tabla 1:

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por cada 1000 pacientes tratados
< 18 18-24	Aumentos en comparación con placebo
	14 casos adicionales 5 casos adicionales
25-64 \geq 65	Descensos en comparación con placebo
	Un caso menos 6 casos menos


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.





No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión acerca del efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial a partir de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser controlados apropiadamente, controlándose estrechamente el empeoramiento clínico, suicidalidad, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un ciclo de terapia con fármacos, o en momentos de cambios de dosis, tanto aumentos como descensos.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el TDM como así también para otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas podrían ser precursores de tendencias suicidas.

Se debería considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de interrupción de la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que experimentan suicidalidad emergentes o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de suicidalidad, especialmente si estos síntomas son graves, comienzan abruptamente o no son parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Las familias y los cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de controlar a los pacientes para la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento, y los otros síntomas descritos anteriormente, así como para la aparición de suicidalidad, y a informar inmediatamente estos síntomas a los proveedores de atención sanitaria. Dicho control debe incluir la observación diaria por las familias y cuidadores.

Las prescripciones de **Arlemide®** deben ser por la menor cantidad de comprimidos de conformidad con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Selección de pacientes para el trastorno bipolar: Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En general se cree (aunque no establecido en estudios clínicos) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión es desconocido. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente evaluados para determinar si están en riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo antecedente familiar de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

Cabe señalar que **Arlemide®** no está aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión en la población pediátrica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Un complejo de síntomas potencialmente fatal a veces referido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) puede ocurrir con la administración de los fármacos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Ocurrieron raros casos de SNM durante el tratamiento con aripiprazol en la base mundial de datos clínicos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca). Otros signos adicionales pueden incluir un aumento de la creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos en los que la presentación clínica incluye enfermedades médicas graves (por ejemplo, neumonía, infección sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales

(SEP) no tratados o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa, y patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM debe incluir: 1) la suspensión inmediata de los fármacos antipsicóticos y de otros fármacos no esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica, y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual están disponibles tratamientos específicos. No hay acuerdo general acerca de los regímenes de tratamiento farmacológico para el SNM no complicado.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, debe considerarse cuidadosamente la potencial reintroducción de la terapia con medicamentos. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se han reportado recurrencias del SNM.

Disquinesia tardía:

Un síndrome con movimientos disquinéticos, involuntarios, potencialmente irreversibles puede desarrollarse en los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta a edades avanzadas, especialmente entre mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se convierta en irreversible se cree que aumenta con el aumento de la duración del tratamiento y de la dosis total acumulada de los fármacos antipsicóticos que se le administran al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos relativamente cortos de tratamiento con bajas dosis.

No se conoce ningún tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se suspende el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico, por sí mismo, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática en la evolución a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, **Arlemide®** debe ser prescrito de la manera que más probablemente minimice la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse generalmente para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igualmente eficaces, pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son adecuados. En los pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con **Arlemide®**, debe considerarse la discontinuación del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con **Arlemide®** a pesar de la presencia del síndrome.

Hiper glucemia y diabetes mellitus:

Se ha reportado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Hubo pocos reportes de hiperglucemia en pacientes tratados con **Arlemide®** [ver *Reacciones adversas*]. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de base para diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y por la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los efectos adversos relacionados con hiperglucemia no es completamente entendida. Sin embargo, estudios epidemiológicos que no incluyeron **Arlemide®** sugieren un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluidos en estos estudios. Debido a que **Arlemide®** no se había comercializado en el momento en que se realizaron estos estudios, no se sabe si **Arlemide®** se asocia con este mayor



riesgo. No están disponibles estimaciones precisas del riesgo de efectos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben monitorearse regularmente el empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitorizado para detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se discontinuó el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso.

Adultos:

En un análisis de 13 ensayos de monoterapia controlados con placebo en adultos, principalmente con esquizofrenia o trastorno bipolar, el cambio medio en glucosa en ayunas en pacientes tratados con aripiprazol (+4,4 mg/dl; exposición media 25 días; N=1057) no fue significativamente diferente que en pacientes tratados con placebo (+2,5 mg/dl; exposición media 22 días, N=799). La Tabla 5 muestra la proporción de pacientes tratados con aripiprazol con glucosa en ayunas normal y al límite en estado basal (exposición media 25 días) que presentaron mediciones de glucosa en ayunas elevadas emergentes del tratamiento comparado con pacientes tratados con placebo (exposición media 22 días).

Tabla 5: Cambios en la Glucosa en Ayunas de Ensayos de Monoterapia Controlados con Placebo en Pacientes Adultos

	Cambio de Categoría (por lo menos un) a partir del Estado Basal	Grupo de Tratamiento	n/N	%
Glucosa en Ayunas	Normal a Alto (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	Aripiprazol	31/822	3,8
		Placebo	22/605	3,6
	Al límite a Alto (≥100 mg/dl y <126 mg/dl a ≥126 mg/dl)	Aripiprazol	31/76	17,6
		Placebo	13/142	9,2

Después de 24 semanas, el cambio medio en la glucosa en ayunas en pacientes tratados con aripiprazol no fue significativamente diferente que en los pacientes tratados con placebo [mg/dl (n=42) y +9,6 mg/dl (n=28), respectivamente].

El cambio medio en la glucosa en ayunas en pacientes tratados con aripiprazol adyuvante con trastorno depresivo mayor (+0,7 mg/dl; exposición media 42 días; N=241) no fue significativamente diferente que en los pacientes tratados con placebo (+0,8 mg/dl; exposición media 42 días; N=246). La Tabla 6 muestra la proporción de pacientes adultos con cambios en los niveles de la glucosa en ayunas de dos ensayos adyuvantes controlados con placebo (exposición media 42 días) en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Tabla 6: Cambios en la Glucosa en Ayunas de Ensayos Adyuvantes Controlados con Placebo en Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor

	Cambio de Categoría (por lo menos un) a partir del Estado Basal	Grupo de Tratamiento	n/N	%
Glucosa en Ayunas	Normal a Alto (<100 mg/dl a ≥126 mg/dl)	Aripiprazol	2/201	1,0
		Placebo	2/204	1,0
	Al límite a Alto	Aripiprazol	4/34	11,8


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.





(≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	Placebo	3/37	8,1
--	---------	------	-----

Pacientes Pediátricos y Adolescentes:

En un análisis de dos ensayos controlados con placebo en adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años de edad) y pacientes pediátricos con trastorno bipolar (10 a 17 años de edad), el cambio medio en la glucosa en ayunas en pacientes tratados con aripiprazol (+4,8 mg/dl; con una exposición media de 43 días; N=259) no fue significativamente diferente que en los pacientes tratados con placebo (+1,7 mg/dl; con una exposición media de 42 días; N=123).

En un análisis de dos ensayos controlados con placebo en pacientes pediátricos y adolescentes con irritabilidad asociada con trastorno autista (6 a 17 años de edad) con una exposición media de 56 días, el cambio medio en la glucosa en ayunas en pacientes tratados con aripiprazol (-0,2 mg/dl; N=83) no fue significativamente diferente que los pacientes tratados con placebo (-0,6 mg/dl; N=33). La Tabla 7 muestra la proporción de pacientes con cambios en los niveles de glucosa en ayunas de los pacientes agrupados adolescentes con esquizofrenia y pediátricos bipolares (exposición media de 42-43 días) como así también de los ensayos controlados con placebo en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad) con irritabilidad asociada con trastorno autista (exposición media de 56 días).

Tabla 7: Cambios en la Glucosa en Ayunas de Ensayos Controlados con Placebo y Pacientes Pediátricos y Adolescentes.

Cambio de Categoría (por lo menos un) a partir del Estado Basal	Indicación	Grupo de Tratamiento	n/N	%
Glucosa en Ayunas Normal a Alto (< 100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	Esquizofrenia analizada y trastorno bipolar	Aripiprazol	2/236	0,8
		Placebo	2/110	1,8
	Irritabilidad asociada con trastorno autista	Aripiprazol	0/73	0
		Placebo	0/32	0
Glucosa en Ayunas Al límite a Alto (≥ 100 mg/dl y < 126 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	Esquizofrenia analizada y trastorno bipolar	Aripiprazol	1/22	4,5
		Placebo	0/12	0
	Irritabilidad asociada con trastorno autista	Aripiprazol	0/9	0
		Placebo	0/1	0

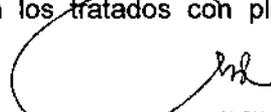
Después de 12 semanas en los ensayos agrupados de adolescentes con esquizofrenia y pediátricos bipolares, el cambio medio en la glucosa en ayunas en los pacientes tratados con aripiprazol no fue significativamente diferente que en los pacientes tratados con placebo [$+2,4$ mg/dl (n=81) y $+0,1$ mg/dl (n=15), respectivamente].

Dislipidemia:

Se observaron alteraciones indeseables en lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con aripiprazol y placebo en la proporción con cambios de normal a niveles clínicamente significativos para colesterol total en ayunas/no en ayunas, triglicéridos en ayunas, LDL en ayunas y HDL en ayunas/sin ayunar. Los análisis de los pacientes con al menos 12 ó 24 semanas de exposición estaban limitados por un pequeño número de pacientes

Adultos:

La Tabla 8 muestra la proporción de pacientes adultos, principalmente de ensayos monoterapia controlados con placebo agrupados de esquizofrenia y trastorno bipolar, con cambios en el colesterol total (agrupados de 17 ensayos, exposición media 21 a 25 días), triglicéridos en ayunas (agrupados de ocho ensayos, exposición mediana 42 días), colesterol LDL en ayunas (agrupados de ocho ensayos; exposición media 39 a 45 días, excepto en los tratados con placebo con


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.





mediciones normales de LDL en ayunas de estado basal , con exposición media de tratamiento de 24 días) y colesterol HDL (agrupados de nueve ensayos; exposición media 40 a 42 días).

Tabla 8: Cambios de los Parámetros de Lípidos en Sangre de Ensayos de Monoterapia Controlados con Placebo en Adultos

	Grupo de Tratamiento	n/N	%
	Colesterol total	Aripiprazol	34/1357
Normal a Alto (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	Placebo	27/973	2,8
Triglicéridos en ayunas	Aripiprazol	40/539	7,4
Normal a Alto (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Placebo	30/431	7,0
Colesterol LDL en ayunas	Aripiprazol	2/332	0,6
Normal a Alto (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	Placebo	2/268	0,7
Colesterol HDL	Aripiprazol	121/1066	11,4
Normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	Placebo	99/794	12,5

En los ensayos de monoterapia en adultos, la proporción de pacientes a las 12 semanas y 24 semanas con cambios de Normal a Alto en el colesterol total (en ayunas/sin ayunar), los triglicéridos en ayunas, y el colesterol LDL en ayunas fueron similares entre los pacientes tratados con aripiprazol y placebo; a las 12 12 semanas, el Colesterol Total (en ayunas/sin ayunar, 1/71 (1,4%) vs. 3/74 (4,1%); Triglicéridos en Ayunas, 8/62 (12,9%) vs. 5/37 (13,5%), Colesterol LDL en Ayunas, 0/34 (0%) vs. 1/25 (4,0%), respectivamente; y a las 24 semanas, Colesterol Total (en ayunas/sin ayunar), 1/42 (2,4%) vs. 3/37 (8,1%); Triglicéridos en Ayunas, 5/34 (14,7%) vs. 5/20 (25%), Colesterol LDL en Ayunas, 0/22 (0%) vs. 1/18 (5,6), respectivamente.

La tabla 9 muestra la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total (en ayunas/sin ayunar), triglicéridos en ayunas, colesterol LDL en ayunas y colesterol HDL en ayunas de dos ensayos adyuvantes controlados con placebo en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (exposición media 42 días).

Tabla 9: Cambios en los Parámetros de Lípidos en Sangre de Ensayos Adyuvantes Controlados con Placebo en Pacientes Adultos con Trastorno Depresivo Mayor

	Grupo de Tratamiento	n/N	%
	Colesterol total	Aripiprazol	3/139
Normal a Alto (<200 mg/dl a ≥240 mg/dl)	Placebo	7/135	5,2
Triglicéridos en ayunas	Aripiprazol	14/145	9,7
Normal a Alto (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Placebo	6/147	4,1
Colesterol LDL en ayunas	Aripiprazol	0/54	0
Normal a Alto (<100 mg/dl a ≥160 mg/dl)	Placebo	0/73	0
Colesterol HDL	Aripiprazol	17/318	5,3
Normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	Placebo	10/286	3,5

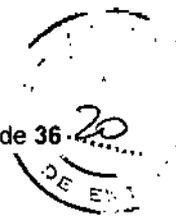
Pacientes Pediátricos y Adolescentes:

La tabla 10 muestra la proporción de adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años) y pacientes pediátricos con trastorno bipolar (10 a 17 años) con cambios en el colesterol total y en el colesterol HDL (agrupados de dos ensayos controlados con placebo; exposición media 42 a 43 días) y triglicéridos en ayunas (agrupados de dos ensayos controlados con placebo; exposición media 42 a 44 días).

Tabla 10: Cambios en los Parámetros de Lípidos en Sangre de Ensayos de Monoterapia Controlados con Placebo en Pacientes Pediátricos y Adolescentes.


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°22262
 AstraZeneca S.A.





	Grupo de Tratamiento	n/N	%
Colesterol total Normal a Alto (<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Aripiprazol	3/220	1,4
	Placebo	0/116	0
Triglicéridos en ayunas Normal a Alto (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Aripiprazol	7/187	3,7
	Placebo	4/85	4,7
Colesterol HDL Normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	Aripiprazol	27/236	11,4
	Placebo	22/109	20,2

En ensayos de monoterapia de adolescentes con esquizofrenia y pacientes pediátricos con trastorno bipolar, la proporción de pacientes a las 12 semanas y 24 semanas con cambios en el colesterol total de Normal a Alto (en ayunas/sin ayunar), triglicéridos en ayunas y colesterol LDL en ayunas fueron similares entre los pacientes tratados con aripiprazol y placebo; a las 12 semanas, Colesterol Total (en ayunas/sin ayunar), 0/57 (0%) vs. 0/15 (0%); Triglicéridos en Ayunas, 2/72 (2,8%) vs. 1/14 (7,1%), respectivamente; y a las 24 semanas, Colesterol Total (en ayunas/sin ayunar), 0/36 (0%) vs. 0/12 (0%), Triglicéridos en Ayunas, 1/47 (2,1%) vs. 1/10 (10,0%), respectivamente.

La Tabla 11 muestra la proporción de pacientes con cambios en el colesterol total (en ayunas/sin ayunar) y triglicéridos en ayunas (exposición media 56 días) y colesterol HDL (exposición media 55 a 56 días) de dos ensayos controlados con placebo en pacientes pediátricos (6 a 17 años) con irritabilidad asociada con trastorno autista.

	Grupo de Tratamiento	n/N	%
Colesterol total Normal a Alto (<170 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Aripiprazol	1/95	1,1
	Placebo	0/34	0
Triglicéridos en ayunas Normal a Alto (<150 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Aripiprazol	0/75	0
	Placebo	4/30	0
Colesterol HDL Normal a bajo (≥40 mg/dl a <40 mg/dl)	Aripiprazol	9/107	8,4
	Placebo	5/49	10,2

Aumento de Peso:

Se observó aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Adultos:

En un análisis de 13 ensayos de monoterapia controlados con placebo, principalmente agrupados por esquizofrenia y trastorno bipolar, con una exposición media de 21 a 25 años días, el cambio medio en el peso corporal en pacientes tratados con aripiprazol fue de +0,3 kg (N=1673) comparado con -0,1 kg (N=1100) en pacientes controlados con placebo. A las 24 semanas, el cambio medio de base en el peso corporal en pacientes tratados con aripiprazol fue de -1,5 kg (n=73) comparado con -0,2 kg (n=46) en pacientes tratados con placebo.

En los ensayos que agregan aripiprazol a antidepresivos, los pacientes recibieron primero 8 semanas de tratamiento antidepresivo seguido de 6 semanas de aripiprazol adyuvante o placebo además del tratamiento en curso con antidepresivos. El cambio medio en el peso corporal en pacientes que recibieron aripiprazol adyuvante fue de +1,7 kg (N=347) comparado con +0,4 kg (N=330) en pacientes que recibieron placebo adyuvante.

La tabla 12 muestra el porcentaje de pacientes adultos con aumento de peso corporal de ≥7% por indicación.

Tabla 12: Porcentaje de Pacientes de Ensayos Controlados con Placebo en Pacientes Adultos con Aumento de Peso Corporal de ≥7%

Indicación	Grupo de Tratamiento	N	Pacientes n(%)
------------	----------------------	---	----------------

CLAUDIA BRUNO MAGNASEQ
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Aumento de peso corporal de $\geq 7\%$	Esquizofrenia ^a	Aripiprazol	852	69 (8,1)
		Placebo	379	12 (3,2)
	Trastorno bipolar ^b	Aripiprazol	719	16 (2,2)
		Placebo	598	16 (2,7)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia adyuvante) ^c	Aripiprazol	347	18 (5,2)
		Placebo	330	2 (0,6)

^a 4-6 semanas de duración. ^b 3 semanas de duración. ^c 6 semanas de duración.

Pacientes Pediátricos y Adolescentes:

En un análisis de dos ensayos controlados con placebo en adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años de edad) y pacientes pediátricos con trastorno bipolar (10 a 17 años de edad) con exposición media de 42 a 43 días, el cambio medio en el peso corporal de los pacientes tratados con aripiprazol fue de +1,6 kg (N=31) comparado con +0,3 kg (N=187) en pacientes tratados con placebo. A las 24 semanas, el cambio medio a partir del estado basal en el peso corporal en pacientes tratados con aripiprazol fue de +5,8 kg (n=62) comparado con +1,4 kg (n=13) en pacientes tratados con placebo.

En dos ensayos a corto plazo, controlados con placebo en pacientes (6 a 17 años de edad) con irritabilidad asociada con trastornos autistas con exposición media de 56 días, el cambio medio en el peso corporal en pacientes tratados con aripiprazol fue de +1,6 kg (n=209) comparado con +0,4 kg (n=98) en pacientes tratados con placebo.

La tabla 13 muestra el porcentaje de pacientes pediátricos y adolescentes con aumento de peso corporal de $\geq 7\%$ por indicación.

Tabla 13. Porcentaje de Pacientes de Ensayos de Monoterapia Controlados con Placebo en Pacientes Pediátricos y Adolescentes con Aumento de Peso Corporal de $\geq 7\%$

	Indicación	Grupo de Tratamiento	N	Pacientes n(%)
Aumento de peso corporal de $\geq 7\%$	Esquizofrenia y trastorno bipolar ^a	Aripiprazol	381	20 (5,2)
		Placebo	187	3 (1,6)
	Irritabilidad asociada con trastorno autista	Aripiprazol	209	55 (26,3)
		Placebo	98	7 (7,1)

^a 4-6 semanas de duración. ^b 8 semanas de duración.

En un ensayo abierto que reclutó pacientes de dos ensayos controlados con placebo de adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años de edad) y pacientes pediátricos con trastorno bipolar (10 a 17 años de edad), 73,2% de los pacientes (238/325) completaron 26 semanas de tratamiento con **Arlemide**[®]. Después de 26 semanas, 32,8% de los pacientes aumentaron su peso corporal $\geq 7\%$, no ajustado para crecimiento normal. Para ajustar para crecimiento normal, se derivaron puntuaciones-z (medidas en desviaciones standard [DS]), que normaliza el crecimiento natural de los pacientes pediátricos y adolescentes por comparaciones de standards de población en cuanto a edad y sexo. Un cambio de puntuación-z $< 0,5$ SD es considerado clínicamente no significativo. Después de 26 semanas, el cambio medio en la puntuación-z fue de 0,09 SD.

En un ensayo abierto que reclutó pacientes de ensayos a corto plazo, controlados con placebo, los paciente (6 a 17 años de edad) con irritabilidad asociada con trastorno autista, como así también pacientes *de novo*, 60,3% (199/330) completaron un año de tratamiento con **Arlemide**[®]. El cambio medio en puntuación-z de peso fue de 0,26 SD para pacientes que recibieron > 9 mese de tratamiento.

Cuando se tratan pacientes pediátricos por cualquier indicación, se debe monitorear el peso corporal y evaluar contra el esperado para crecimiento normal.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Hipotensión ortostática:

El aripiprazol puede provocar hipotensión ortostática, quizás debido a su antagonismo del receptor $\alpha 1$ -Adrenérgico. La incidencia de eventos asociados con hipotensión ortostática, en estudios de corto plazo, controlados con placebo de pacientes adultos con **Arlemide**[®] oral (n = 2467) incluyó (incidencia de aripiprazol, incidencia con placebo), hipotensión ortostática (1%, 0,3%), mareo postural (0,5%, 0,3%), y síncope (0,5%, 0,4%); de pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad (n = 611) con **Arlemide**[®] vía oral incluyó hipotensión ortostática (0,5%, 0%), mareo postural (0,3%, 0%), y síncope (0,2%, 0%) y de los pacientes con **Arlemide**[®] en inyección (n = 501) incluyó hipotensión ortostática (0,6%, 0%), mareo postural (0,2%, 0,5%), y síncope (0,4%, 0%).

La incidencia de un cambio ortostático significativo de la presión arterial (definido como una disminución de la presión arterial sistólica ≥ 20 mm Hg, acompañado por un aumento en la frecuencia cardíaca ≥ 25 cuando se compara con los valores en posición supina) para el aripiprazol no fue significativamente diferente de la del placebo (incidencia de aripiprazol, incidencia del placebo): en pacientes adultos tratados con aripiprazol oral (4%, 2%), en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad tratados con aripiprazol oral (0,2%, 1%), o en pacientes tratados con aripiprazol en inyección (3%, 2%).

El aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedente de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Si se considera necesaria la terapia con benzodiazepinas parenterales, además del tratamiento con aripiprazol para inyección, los pacientes deben ser monitorizados por la posibilidad de una sedación excesiva e hipotensión ortostática [Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*].

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

Efecto de clase: En los estudios clínicos y/o la experiencia post-comercialización, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los agentes antipsicóticos, incluyendo **Arlemide**[®]. También se ha reportado agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen bajo recuento de glóbulos blancos (RGB) preexistente e antecedente de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con antecedentes de un RGB significativamente bajo o de leucopenia / neutropenia inducidas por fármacos deben tener un monitoreo frecuente mediante un recuento sanguíneo completo (RSC) durante los primeros meses de la terapia y debe considerarse la suspensión de **Arlemide**[®] ante la primera señal de un deterioro clínicamente significativo del RGB en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitoreados para fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados inmediatamente si se presentan estos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar el tratamiento con **Arlemide**[®] y monitorear sus glóbulos blancos hasta su recuperación.

Crisis / Convulsiones:

En estudios a corto plazo, controlados con placebo, ocurrieron crisis/convulsiones en el 0,1% (3/2467) de los pacientes adultos tratados con aripiprazol oral y en un 0,2% (1/611) de los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años)

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, aripiprazol se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en poblaciones de 65 años o más.

Potencial para el Deterioro Cognitivo y Motor:

Arlemide[®], al igual que otros antipsicóticos, puede tener el potencial de deteriorar el juicio, el pensamiento; o las habilidades motoras. Por ejemplo, en estudios a corto plazo, controlados con placebo, se reportó somnolencia (incluyendo sedación) como sigue a continuación (incidencia de aripiprazol, incidencia del placebo): en pacientes adultos (n = 2467) tratados con **Arlemide**[®] oral



(11%, 6%), en pacientes pediátricos de 6 a 17 años (n = 611) (24%, 6%), y en pacientes adultos (n = 501) con inyección de **Arlemide**[®] (9%, 6%). La somnolencia (incluyendo sedación) llevó a la interrupción del tratamiento en el 0,3% (8/2467) de los pacientes adultos y en el 3% (15/611) de los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con **Arlemide**[®] oral en estudios a corto plazo, controlados con placebo

A pesar del aumento relativamente modesto de la incidencia de estos eventos en comparación con placebo, los pacientes debe tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que tengan la razonable certeza de que la terapia con aripiprazol no les afecta negativamente.

Regulación de la temperatura corporal:

Se atribuyó al uso de agentes antipsicóticos la alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. Se aconseja un cuidado apropiado cuando se prescribe aripiprazol en pacientes que vayan a experimentar circunstancias que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal, (por ejemplo, ejercicio intenso, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o posibilidad de estar sujeto a deshidratación) [ver *Reacciones adversas*].

Suicidio:

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor; una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia con medicamentos. Las prescripciones de **Arlemide**[®] deben ser por la menor cantidad, consistente con el buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobredosis [ver *Reacciones adversas*].

En dos estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de aripiprazol como tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor, las incidencias de ideación suicida e intentos de suicidio fueron de 0% (0/371) para aripiprazol y de 0,5% (2/366) para el placebo.

Disfagia:

La alteración de la motilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con la utilización de antipsicóticos incluyendo **Arlemide**[®]. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Aripiprazol y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración [Ver *Advertencias y precauciones* y *Reacciones adversas*].

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

La experiencia clínica con **Arlemide**[®] en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada [Ver *USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*]. **Arlemide**[®] no ha sido evaluado o utilizado de manera apreciable en pacientes con una antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización [ver *Advertencias y precauciones*].

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION:

Dados los efectos primarios de aripiprazol en el SNC, se debe tener precaución cuando se toma **Arlemide**[®] en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

Debido al antagonismo alfa-adrenérgico, el aripiprazol tiene el potencial para aumentar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.

Potencial de otros fármacos para afectar a Arlemide[®]:

El aripiprazol no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP2E1. El aripiprazol tampoco sufre glucuronización directa. Esto sugiere que es poco probable una interacción del aripiprazol con inhibidores o inductores de estas enzimas, u otros factores, como el tabaquismo.

Tanto la CYP3A4 como la CYP2D6 son responsables del metabolismo de aripiprazol. Los agentes que inducen a la CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina) podrían causar un aumento en la eliminación de aripiprazol y disminuir los niveles sanguíneos. Los inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o de la CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina o paroxetina) pueden inhibir la eliminación de aripiprazol y causar un aumento de los niveles en sangre.

Ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4:



La administración concomitante de ketoconazol (200 mg / día durante 14 días) con una dosis única de 15 mg de aripiprazol aumentó el AUC de aripiprazol y su metabolito activo en un 63% y 77%, respectivamente. No se ha estudiado el efecto de una dosis más alta de ketoconazol (400 mg/día). Cuando el ketoconazol se administra concomitantemente con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la mitad de la dosis normal. Otros inhibidores potentes de CYP3A4 (itraconazol) se supone que tienen efectos similares y la necesitan de reducciones similares de dosis; los inhibidores moderados (eritromicina, jugo de pomelo) no han sido estudiados. Cuando se retira el inhibidor de la CYP3A4 de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

Quinidina y otros inhibidores de la CYP2D6:

La coadministración de una dosis única de 10 mg de aripiprazol con quinidina (166 mg / día durante 13 días), un potente inhibidor de la CYP2D6, aumentó el AUC de aripiprazol en un 112%, pero disminuyó el AUC de su metabolito activo, dehidro-aripiprazol, en un 35%. La dosis de aripiprazol debe ser reducida a la mitad de su dosis normal cuando se administra quinidina concomitantemente con aripiprazol.

Otros inhibidores significativos de la CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, se supone que tienen efectos similares y deben conducir a reducciones similares de la dosis. Cuando se retira el inhibidor de la CYP2D6 de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra **Arlemide®** en forma coadyuvante a pacientes con trastorno depresivo mayor, **Arlemide®** debe ser administrado sin ajuste de la dosis como se indica en *POSOLOGIA*.

Carbamazepina y otros inductores de la CYP3A4:

La administración concomitante de carbamazepina (200 mg dos veces al día), un potente inductor de la CYP3A4, con aripiprazol (30 mg/día), produjo una disminución aproximada del 70% en los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC tanto del aripiprazol como de su metabolito activo, dehidro-aripiprazol. Cuando se añade carbamazepina a la terapia con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe ser duplicada. Los aumentos adicionales de dosis deben basarse en la evaluación clínica. Cuando la carbamazepina se retira del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe ser reducida.

Potencial de Arlemide® para afectar a otros fármacos:

Es poco probable que el aripiprazol cause interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450. En los estudios *in vivo*, dosis de 10 mg / día a 30 mg / día de aripiprazol no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de sustratos por la CYP2D6 (dextrometorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol, warfarina), y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, el aripiprazol y el dehidro-aripiprazol no mostraron potencial *in vitro* para alterar el metabolismo mediado por la CYP1A2.

No se observó un efecto del aripiprazol en la farmacocinética del litio o del valproato.

Alcohol

No hubo diferencias significativas entre el aripiprazol coadministrado con etanol y el placebo coadministrado con etanol en el desempeño de las habilidades motoras gruesas o en la respuesta a estímulos en sujetos sanos. Como con la mayoría de los medicamentos psicoactivos, los pacientes deben ser advertidos de evitar el consumo de alcohol mientras estén tomando **Arlemide®**.

Fármacos sin interacciones clínicamente importantes con Arlemide®:

Famotidina:

La administración concomitante de aripiprazol (en una dosis única de 15 mg) con una sola dosis de 40 mg del antagonista H_2 famotidina, un potente bloqueador del ácido gástrico, disminuyó la solubilidad del aripiprazol y, por tanto, su velocidad de absorción, lo que redujo en un 37% y en un 21% la $C_{m\acute{a}x}$ de aripiprazol y dehidro-aripiprazol, respectivamente, y en un 13% y 15%, respectivamente, el grado de absorción (AUC). No es necesario ajustar la dosis de aripiprazol cuando se administra concomitantemente con famotidina.

Valproato:

Cuando el valproato (500 mg/día -1500 mg/día) y el aripiprazol (30 mg/día) se administraron conjuntamente, la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y el AUC de aripiprazol se redujeron en un 25%. No es necesario ajustar la dosis de aripiprazol cuando se administra conjuntamente con valproato.

Cuando el aripiprazol (30 mg/día) y el valproato (1000 mg/día) se administraron conjuntamente, en estado estacionario no hubo cambios clínicamente significativos en la $C_{m\acute{a}x}$ o en el AUC de


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



valproato. No se requiere ajustar la dosis de valproato cuando se administra de forma concomitante con aripiprazol.

Litio:

Es poco probable que ocurra una interacción farmacocinética del aripiprazol con litio, debido a que el litio no se une a las proteínas plasmáticas, no se metaboliza, y se excreta casi en su totalidad sin cambios en la orina. La coadministración de dosis terapéuticas de litio (1200 mg/día - 1800 mg/día) durante 21 días con aripiprazol (30 mg/día) no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del aripiprazol o de su metabolito activo, dehidro-aripiprazol (la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron en menos del 20%). No es necesario ajustar la dosis de aripiprazol cuando se administra en forma concomitante con litio.

La administración concomitante de aripiprazol (30 mg/día) con litio (900 mg/día) no produjo cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del litio. No es necesario ajustar la dosis del litio se cuando se administra en forma concomitante con aripiprazol.

Lamotrigina:

La administración concomitante de dosis orales de 10 mg/día a 30 mg/día de aripiprazol durante 14 días a los pacientes con trastorno bipolar I no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estable de la lamotrigina de 100 mg/día a 400 mg/día, un sustrato de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A4. No es necesario ajustar la dosis de lamotrigina cuando el aripiprazol se añade a la lamotrigina.

Dextrometorfano:

El aripiprazol en dosis de 10 mg/día a 30 mg/día durante 14 días no tuvo ningún efecto sobre la O-desalquilación del dextrometorfano a su principal metabolito dextrorfano, una vía dependiente de la actividad de la CYP2D6. El aripiprazol tampoco tuvo ningún efecto sobre la N-desmetilación del dextrometorfano a su metabolito 3-metoximorfinano, una vía dependiente de la actividad de la CYP3A4.

No es necesario el ajuste de la dosis de dextrometorfano cuando se administra conjuntamente con aripiprazol.

Warfarina:

El aripiprazol a 10 mg/día durante 14 días no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina y S-warfarina, ni sobre el punto final farmacodinámico del Radio Internacional Normalizado, lo que indica la falta de un efecto clínicamente relevante del aripiprazol sobre el metabolismo de CYP2C9 y CYP2C19 o sobre la fuerte unión de la warfarina a las proteínas. No es necesario ajustar la dosis de warfarina cuando se administra en forma concomitante con aripiprazol.

Omeprazol:

El aripiprazol a 10 mg/día durante 15 días no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de 20 mg de omeprazol, un sustrato de la CYP2C19, en sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis de omeprazol cuando se administra conjuntamente con aripiprazol.

Lorazepam:

La coadministración de lorazepam en inyección (2 mg) y de aripiprazol en inyección (15 mg) en sujetos sanos (n = 40: 35 hombres y 5 mujeres, edades entre 19 y 45 años) no se tradujo en cambios clínicos importantes en la farmacocinética de los fármacos. No es necesario ajustar la dosis de aripiprazol cuando se administra de forma concomitante con lorazepam. Sin embargo, la intensidad de la sedación fue mayor con la combinación, en comparación con la observada con aripiprazol solo y la hipotensión ortostática observada fue mayor con la combinación, en comparación a la observada con lorazepam solo [véase *Advertencias y precauciones*].

Escitalopram:

La administración concomitante de 10 mg/día de dosis orales de aripiprazol durante 14 días a sujetos sanos no afectó la farmacocinética en estado estacionario de escitalopram a 10 mg/día, un sustrato de la CYP2C19 y de la CYP3A4. No es necesario ajustar la dosis de escitalopram cuando el aripiprazol se añade al escitalopram.

Venlafaxina:

La administración concomitante de dosis orales de aripiprazol de 10 mg/día a 20 mg/día durante 14 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de venlafaxina y de O-desmetilvenlafaxina luego de 75 mg/día de venlafaxina XR, un sustrato de la

CYP2D6. No es necesario el ajuste de la dosis de la venlafaxina cuando el aripiprazol se añade a la venlafaxina.

Fluoxetina, paroxetina y sertralina:

Un análisis farmacocinético de población en pacientes con trastorno depresivo mayor no mostró cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de fluoxetina (20 mg/día o 40 mg/día), paroxetina CR (37,5 mg/día o 50 mg/día) o sertralina (100 mg/día o 150 mg/día) medidas en estado estacionario.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable de fluoxetina y norfluoxetina aumentaron en aproximadamente un 18% y un 36%, respectivamente, y las concentraciones de paroxetina disminuyeron en aproximadamente un 27%.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable de sertralina y desmetilsertralina no cambiaron sustancialmente cuando estos tratamientos antidepresivos se administraron junto con aripiprazol. La dosis de aripiprazol fue de 2 mg/día a 15 mg/día (cuando se administró con fluoxetina o paroxetina) o 2 mg/día a 20 mg/día (cuando se administró con sertralina).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:

En general, no se requiere el ajuste de la dosis de aripiprazol en función de la edad del paciente, el sexo, la raza, el tabaquismo, la función hepática, o la función renal [ver *Posología y modo de administración*].

Embarazo:

Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C: En estudios con animales, el aripiprazol demostró toxicidad para el desarrollo, incluyendo posibles efectos teratogénicos en ratas y conejos.

Ratas preñadas fueron tratadas con dosis orales de aripiprazol a 3 mg/kg/día, 10 mg/kg/día y 30 mg/kg/día (1 vez, 3 veces, y 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] en una base de mg/m²) durante el período de organogénesis. La gestación fue ligeramente prolongada a 30 mg/kg. El tratamiento causó un ligero retraso en el desarrollo fetal, como se evidenció por una disminución del peso del feto (30 mg/kg), los testículos no descendidos (30 mg/kg), y el retraso de la osificación esquelética (10 mg/kg y 30 mg/kg). No se observaron efectos adversos sobre la supervivencia embrio-fetal o de la cría. Los productos de la gestación tuvieron disminución del peso corporal (10 mg/kg y 30 mg/kg), y aumento de la incidencia de nódulos hepatodiafragmáticos y hernia diafragmática a 30 mg/kg (los otros grupos de dosis no fueron examinados para estos resultados). También se observó una baja incidencia de hernia diafragmática en los fetos expuestos a 30 mg/kg. Después del nacimiento, se observó un retraso en la apertura vaginal a 10 mg/kg y 30 mg/kg y un deterioro en el rendimiento reproductivo (disminución de la tasa de fertilidad, cuerpo lúteo, implantes, fetos vivos, y aumento de la pérdida post-implantación, mediado probablemente a través de efectos en la descendencia femenina) a 30 mg/kg. Se observó alguna toxicidad materna a 30 mg/kg, sin embargo, no hay pruebas que sugieran que estos efectos sobre el desarrollo fueran secundarios a toxicidad materna.

En ratas preñadas que recibieron la inyección por vía intravenosa de aripiprazol (3 mg/kg/día, 9 mg/kg/día, y 27 mg/kg/día) durante el período de organogénesis, se observaron disminución del peso fetal y retraso del la osificación esquelética con la dosis más alta, que también causó cierta toxicidad materna.

Conejas preñadas fueron tratadas con dosis orales de aripiprazol a 10 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, y 100 mg/kg/día (2 veces, 3 veces y 11 veces la exposición humana según el AUC basada en la DMRH, y 6 veces, 19 veces y 65 veces la DMRH en base a mg/m²) durante el período de organogénesis. Se observó una disminución en el consumo materno de alimentos y el aumento de abortos fueron a 100 mg/kg. El tratamiento provocó un aumento de la mortalidad fetal (100 mg/kg), disminución del peso fetal (30 mg/kg y 100 mg/kg), aumento en la incidencia de anomalías del esqueleto (fusión de esternones a 30 mg/kg y 100 mg/kg), y variaciones esqueléticas menores (100 mg/kg).

En conejas preñadas recibiendo aripiprazol en inyección por vía intravenosa (3 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, y 30 mg/kg/día) durante el período de organogénesis, la dosis más alta, que causó toxicidad materna pronunciada, se tradujo en una disminución del peso fetal, aumento de las anomalías fetales (principalmente del esqueleto), y disminución de la osificación del esqueleto fetal.

La dosis fetal sin efecto fue de 10 mg/kg, que produjo 5 veces la exposición humana en el AUC según la DMRH y 6 veces la DMRH en base de mg/m².

En un estudio en el que las ratas fueron tratadas con dosis orales de aripiprazol de 3 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, y 30 mg/kg/día (1 vez, 3 veces, y 10 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) en el periodo perinatal y postnatal (desde el día 17 de gestación hasta el día 21 después del parto), se observó ligera toxicidad materna y una gestación algo más prolongada a 30 mg/kg. Se observó un aumento de mortinatos y una disminución del peso de las crías (con persistencia en la edad adulta) y de la sobrevivencia a esta dosis.

En ratas que recibieron la aripiprazol en inyección por vía intravenosa (3 mg/kg/día, 8 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) desde el día 6 de gestación hasta el día 20 después del parto, se observó un aumento de mortinatos a 8 mg/kg y 20 mg/kg, y disminución del peso de las crías en el periodo neonatal temprano y de la sobrevivencia de las mismas a 20 mg/kg. Estas dosis produjeron cierta toxicidad materna. No hubo efectos sobre el comportamiento postnatal y el desarrollo reproductivo.

Efectos no teratogénicos:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se sabe si el aripiprazol puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo corren el riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Han habido reportes de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, distress respiratorio y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones variaron en intensidad; mientras que en algunos casos los síntomas se autolimitaron, en otros casos los recién nacidos han requerido soporte en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

El aripiprazol debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Trabajo de parto y parto:

El efecto del aripiprazol sobre el trabajo de parto y el parto en los seres humanos es desconocido.

Madres lactantes:

El aripiprazol se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. No se sabe si el aripiprazol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se recomienda suspender la lactancia en las mujeres que reciben aripiprazol.

Uso Pediátrico:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor o agitación asociada con esquizofrenia o manía bipolar no han sido establecidas.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con esquizofrenia se establecieron en un estudio clínico de 6 semanas de duración, controlado con placebo en 202 pacientes pediátricos con edades entre 13 a 17 años [ver *Indicaciones, Posología y modo de administración, Reacciones adversas*]. Aunque la eficacia de mantenimiento en pacientes pediátricos no se evaluó de forma sistemática, la eficacia de mantenimiento se puede extrapolar de los datos en adultos, junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con manía bipolar fueron establecidas en un estudio clínico de 4 semanas de duración, controlado con placebo en 197 pacientes pediátricos con edades entre 10 y 17 años [ver *Indicaciones, Posología y modo de administración, Reacciones adversas*]. Aunque la eficacia de mantenimiento en pacientes pediátricos no se evaluó de forma sistemática, la eficacia de mantenimiento se puede extrapolar de los datos en adultos, junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

La eficacia de Arlemide® coadyuvante con litio o valproato concomitante en el tratamiento de los episodios maníacos y mixtos en pacientes pediátricos no se evaluó de forma sistemática. Sin embargo, la eficacia y la falta de interacción farmacocinética entre el aripiprazol y el litio o el valproato se pueden extrapolar de los datos en adultos, junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos que demuestran irritabilidad asociada con el trastorno autista se han establecido en dos estudios clínicos de 8 semanas, controlados con



placebo en 212 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad [ver *Indicaciones, Posología y modo de administración y Reacciones adversas*]. La eficacia de mantenimiento en pacientes pediátricos no ha sido evaluada de forma sistemática.

Las farmacocinéticas del aripiprazol y el dehidro-aripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad fueron similares a las de los adultos después de corregir las diferencias en el peso corporal.

Uso geriátrico:

En estudios farmacocinéticos formales de dosis única (con aripiprazol administrado en una sola dosis de 15 mg), el clearance de aripiprazol fue un 20% menor en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con sujetos adultos más jóvenes (18 a 64 años). Sin embargo, no hubo ningún efecto detectable con la edad, en el análisis farmacocinético poblacional en pacientes con esquizofrenia. Además, la farmacocinética del aripiprazol después de dosis múltiples en pacientes de edad avanzada parece similar a la observada en sujetos sanos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada [véase también *RECUADRO DE ADVERTENCIA y Advertencias y precauciones*].

De los 13543 pacientes tratados con aripiprazol oral en estudios clínicos, 1073 (8%) eran ≥ 65 años de edad y 799 (6%) tenían ≥ 75 años de edad. La mayoría (81%) de los 1.073 pacientes fueron diagnosticados con demencia de tipo Alzheimer.

Estudios controlados con placebo de aripiprazol oral en la esquizofrenia, manía bipolar, o trastorno depresivo mayor no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes.

Estudios en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada con la enfermedad de Alzheimer han sugerido que puede haber un perfil diferente de tolerabilidad en esta población en comparación con los pacientes más jóvenes con esquizofrenia [ver también *RECUADRO DE ADVERTENCIA y Advertencias y precauciones*]. No se han establecido la seguridad y la eficacia de **Arlemide[®]** en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer. Si el médico decide tratar a estos pacientes con **Arlemide[®]**, debe ejercerse un seguimiento estrecho.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml / min), la C_{\max} de aripiprazol (en una dosis única de 15 mg) y del dehidro-aripiprazol aumentó en un 36% y 53%, respectivamente, pero el AUC fue un 15% menor para el aripiprazol y superior al 7% para el dehidro-aripiprazol. La excreción renal sin cambios del aripiprazol y del dehidro-aripiprazol es menor del 1% de la dosis. No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

En un estudio de dosis única (15 mg de aripiprazol) en sujetos con diversos grados de cirrosis hepática (Clases Child-Pugh A, B y C), el AUC de aripiprazol, en comparación con sujetos sanos, aumentó un 31% en la IH leve, aumentó un 8% en la IH moderada, y disminuyó un 20% en la IH grave. Ninguna de estas diferencias requeriría ajustar la dosis.

Sexo:

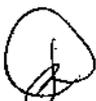
La C_{\max} y AUC del aripiprazol y de su metabolito activo, el dehidro-aripiprazol, son 30% a 40% mayores en mujeres que en hombres, y en consecuencia, el clearance oral aparente del aripiprazol es menor en las mujeres. Estas diferencias, sin embargo, se explican en gran medida por las diferencias en el peso corporal (25%) entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Raza:

Aunque no se llevó a cabo ningún estudio específico de farmacocinética para investigar los efectos de la raza en la disposición del aripiprazol, la evaluación farmacocinética de la población no reveló evidencia de diferencias clínicamente significativas relacionadas con la raza en la farmacocinética del aripiprazol. No se recomienda ajustar la dosis en base a la raza.

Tabaquismo:

En base a estudios que utilizan enzimas hepáticas humanas *in vitro*, el aripiprazol no es un sustrato de la CYP1A2 y tampoco sufre glucuronización directa. El tabaquismo, por lo tanto, no debería tener un efecto sobre la farmacocinética del aripiprazol. De acuerdo con estos resultados *in vitro*, la evaluación farmacocinética en la población no reveló diferencias farmacocinéticas significativas



entre fumadores y no fumadores. No se recomienda ajustar la dosis basada en el consumo de tabaco.

REACCIONES ADVERSAS:

Perfil general de efectos adversos:

Los siguientes se analizan con más detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Uso en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia [ver *RECUADRO DE ADVERTENCIA* y *Advertencias y precauciones*]
- Empeoramiento clínico de la depresión y riesgo de suicidio [ver *RECUADRO DE ADVERTENCIA* y *Advertencias y precauciones*]
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) [ver *Advertencias y precauciones*]
- Disquinesia tardía [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hiperglucemia y Diabetes Mellitus [ver *Advertencias y precauciones*]
- Hipotensión ortostática [ver *Advertencias y precauciones*]
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis [ver *Advertencias y precauciones*]
- Crisis convulsivas / Convulsiones [ver *Advertencias y precauciones*]
- Potencial para el Deterioro Cognitivo y Motor [ver *Advertencias y precauciones*]
- Regulación de la temperatura corporal [ver *Advertencias y precauciones*]
- Suicidio [ver *Advertencias y precauciones*]
- Disfagia [ver *Advertencias y precauciones*]
- Uso en pacientes con enfermedades concomitantes [ver *Advertencias y precauciones*]

Los efectos adversos más comunes en estudios clínicos en pacientes adultos ($\geq 10\%$) fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, mareos, acatisia, ansiedad, insomnio e inquietud.

Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos pediátricos ($\geq 10\%$) fueron somnolencia, cefalea, vómitos, trastornos extrapiramidales, fatiga, aumento del apetito, insomnio, náuseas, nasofaringitis, y aumento de peso.

Se ha evaluado la seguridad del aripiprazol en 13.543 pacientes adultos que participaron en estudios clínicos de dosis múltiples en la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, demencia de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y alcoholismo, y que tenían aproximadamente 7619 años-paciente de exposición a aripiprazol oral y 749 pacientes con exposición a la inyección de aripiprazol. Un total de 3390 pacientes fueron tratados con aripiprazol oral por al menos 180 días y 1933 pacientes tratados con aripiprazol oral tenían por lo menos 1 año de exposición.

Se ha evaluado la seguridad del aripiprazol en 920 pacientes (de 6 a 17 años) que participaron en estudios clínicos de dosis múltiples, en la esquizofrenia, manía bipolar o trastorno autista y que tuvieron aproximadamente 517 pacientes-año de exposición a aripiprazol oral. Un total de 465 pacientes pediátricos fueron tratados con aripiprazol oral durante un mínimo de 180 días y 117 pacientes pediátricos tratados con aripiprazol oral tuvieron por lo menos 1 año de exposición.

Las condiciones y duración del tratamiento con aripiprazol (monoterapia y terapia combinada con antidepresivos o estabilizadores del humor) incluyeron (en categorías superpuestas), estudios doble ciego, comparativos y no comparativos, de diseño abierto, hospitalarios y ambulatorios, de dosis fija y flexible, y con exposición a corto y largo plazo.

Los efectos adversos durante la exposición se obtuvieron mediante la recopilación de eventos adversos voluntarios, así como de los resultados de los exámenes físicos, signos vitales, pesos, análisis de laboratorio y ECG. Las experiencias adversas fueron registradas por investigadores clínicos utilizando terminología de su propia elección. En las tablas y tabulaciones que siguen, se ha utilizado la terminología del diccionario MedDRA para clasificar los efectos adversos reportados en un número menor de categorías de eventos estandarizados, con el fin de proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que presentaron efectos adversos.

Las frecuencias establecidas de efectos adversos representan la proporción de personas que experimentaron al menos una vez, un efecto adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Un evento fue considerado emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró durante el tratamiento después de la evaluación inicial. No hubo ningún intento de utilizar las evaluaciones de causalidad del investigador; es decir, todos los eventos cumplieron criterios definidos, independientemente de que las causalidades del investigador estén incluidas.



A lo largo de esta sección, se presentan los efectos adversos. Estos son los eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de **Arlemide®** (efectos adversos a los medicamentos) en base a la evaluación global de la información de efectos adversos disponible. Con frecuencia no se puede establecer una asociación causal fehaciente para el aripiprazol en casos individuales.

Las cifras de las tablas y tabulaciones no pueden ser utilizadas para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual donde las características del paciente y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. Del mismo modo, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que implican tratamientos, usos e investigadores diferentes. Las cifras citadas, sin embargo, sí proporcionan al prescriptor algunas bases para la estimación de la contribución relativa de los factores de fármacos y no farmacológicos en la incidencia de efectos adversos en la población estudiada.

Experiencia en estudios clínicos:

Pacientes adultos con Esquizofrenia:

Los siguientes hallazgos se basan en un conjunto de cinco estudios controlados con placebo (cuatro de 4 semanas y uno de 6 semanas) en el que se administró aripiprazol oral en dosis que varían de 2 mg/día a 30 mg/día.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

En general, hubo poca diferencia en la incidencia de abandono del tratamiento debido a efectos adversos entre los pacientes tratados con aripiprazol (7%) y los tratados con placebo (9%). Los tipos de efectos adversos que condujeron a la discontinuación fueron similares en los pacientes tratados con aripiprazol y en los tratados con placebo.

Efectos adversos comúnmente observados:

El único efecto adverso comúnmente observado asociado con el uso de aripiprazol en pacientes con esquizofrenia (incidencia del 5% o mayor e incidencia del aripiprazol, al menos el doble que para el placebo) fue la acatisia (aripiprazol 8%, placebo 4%).

Pacientes adultos con manía bipolar:

Monoterapia:

Los siguientes hallazgos se basan en un conjunto de estudios sobre manía bipolar de tres semanas de duración, controlados con placebo, con administración de aripiprazol vía oral en dosis de 15 mg/día o 30 mg/día.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

En general, en pacientes con manía bipolar, hubo poca diferencia en la incidencia de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos entre los pacientes tratados con aripiprazol (11%) y los tratados con placebo (10%). Los tipos de efectos adversos que condujeron a la discontinuación fueron similares entre los pacientes tratados con aripiprazol y los pacientes tratados con placebo.

Efectos adversos comúnmente observados:

Los efectos adversos comúnmente observados asociados con el uso de aripiprazol en pacientes con manía bipolar (incidencia del 5% o mayor e incidencia del aripiprazol de al menos el doble que la del placebo) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Efectos adversos comúnmente observados en estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes adultos con trastorno bipolar tratados con aripiprazol oral como monoterapia

Término preferido	Porcentaje de pacientes que reportaron reacción	
	Aripiprazol (n=917)	Placebo (n=753)
Acatisia	13	4
Sedación	8	3
Inquietud	6	3
Tembler	6	3
Trastorno extrapiramidal	5	2

Efectos adversos menos frecuentes en adultos:



CLAUDIA BRUNO MACMASTER
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



La tabla 3 enumera la incidencia combinada, redondeado al porcentaje más cercano, de los efectos adversos que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en la esquizofrenia y hasta 3 semanas en la manía bipolar), incluyendo únicamente las reacciones que se produjeron en el 2% o más de los pacientes tratados con aripiprazol (dosis ≥ 2 mg / día) y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con aripiprazol fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo en el conjunto de datos combinados.

Tabla 3: Efectos adversos en estudios a corto plazo, controlados con placebo en pacientes adultos tratados con Aripiprazol oral

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción ^a	
	Aripiprazol (n = 1843)	Placebo (n = 1166)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	3	1
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	15	11
Estreñimiento	11	7
Vómitos	11	6
Dispepsia	9	7
Boca seca	5	4
Dolor de muelas	4	3
Malestar abdominal	3	2
Malestar gástrico	3	2
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	6	3
Dolor	3	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Rigidez musculoesquelética	4	3
Dolor en extremidades	4	2
Mialgia	2	1
Espasmos musculares	2	1
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	27	23
Mareos	10	7
Acatisia	10	4
Sedación	7	4
Trastorno extrapiramidal	5	3
Temblor	5	3
Somnolencia	5	3
Trastornos psiquiátricos		
Agitación	19	17
Insomnio	18	13
Ansiedad	17	13
Inquietud	5	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor faringolaríngeo	3	2
Tos	3	2

^a Efectos adversos reportados en al menos un 2% de los pacientes tratados con aripiprazol oral, a excepción de los efectos adversos que tuvieron una incidencia igual o menor a la del placebo



Un examen de los subgrupos de la población no reveló ninguna evidencia clara de incidencia diferencial de efectos adversos en base a la edad, sexo o raza.

Pacientes adultos con terapia adyuvante con manía bipolar:

Los siguientes hallazgos se basan en un estudio controlado con placebo de pacientes adultos con trastorno bipolar en el cual se administró aripiprazol en dosis de 15 mg/día o 30 mg/día como tratamiento complementario con litio o valproato.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

En un estudio en pacientes que ya estaban tolerando el litio o el valproato en monoterapia, las tasas de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos fueron del 12% en los pacientes tratados con aripiprazol como coadyuvante en comparación con el 6% de los pacientes tratados con placebo como adyuvante. Los efectos adversos a fármacos más comunes asociados con la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con aripiprazol adyuvante en comparación con pacientes tratados con placebo fueron acatisia (5% y 1%, respectivamente) y temblor (2% y el 1%, respectivamente).

Efectos adversos observados frecuentemente:

Los efectos adversos observados frecuentemente asociados con aripiprazol adyuvante y litio o valproato en pacientes con manía bipolar (con una incidencia del 5% o mayor e incidencia de al menos el doble que para el placebo adyuvante) fueron: acatisia, insomnio y trastornos extrapiramidales.

Reacciones adversas menos frecuentes en pacientes adultos con terapia adyuvante en la manía bipolar:

La tabla 4 enumera la incidencia, redondeado al porcentaje más cercano, de los efectos adversos que ocurrieron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas), incluyendo únicamente las reacciones que se produjeron en el 2% o más de los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante (dosis de 15 mg/día o 30 mg/día) y litio o valproato y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con esta combinación fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo más litio o valproato.

Tabla 4: Efectos adversos en un estudio a corto plazo, controlado con placebo de la terapia adyuvante en pacientes con trastorno bipolar

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción ^a	
	Aripiprazol + Li o Val* (n = 253)	Placebo + Li o Val* (n = 130)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	8	5
Vómitos	4	0
Hipersecreción salival	4	2
Boca seca	2	1
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	3	2
Investigaciones		
Aumento de peso	2	1
Trastornos del Sistema Nervioso		
Acatisia		
Temblor	19	5
Trastorno extrapiramidal	9	6
Mareos	5	1
Sedación	4	1
	4	2
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	8	4
Ansiedad	4	1
Inquietud	2	1

^a Efectos adversos reportados por al menos el 2% de los pacientes tratados con aripiprazol oral, a excepción de los efectos adversos que tuvieron una incidencia igual o menor al placebo



*Litio o valproato

Pacientes pediátricos (13 a 17 años) con esquizofrenia:

Los siguientes hallazgos se basan en un estudio de 6 semanas de duración, controlado con placebo en el cual se administró aripiprazol por vía oral en dosis que variaron de 2 mg/día a 30 mg/día.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos entre los pacientes pediátricos (13 a 17 años) tratados con aripiprazol y con placebo fue del 5% y 2%, respectivamente.

Efectos adversos comúnmente observados:

Los efectos adversos comúnmente observados asociados con el uso de aripiprazol en pacientes adolescentes con esquizofrenia (incidencia del 5% o mayor e incidencia del aripiprazol de al menos el doble que para el placebo) fueron trastornos extrapiramidales, somnolencia y temblor.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años) con trastorno bipolar:

Los siguientes hallazgos se basan en un estudio de 4 semanas de duración, controlado con placebo en el que se administró aripiprazol oral en dosis de 10 mg/día o 30 mg/día.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento

La incidencia de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos entre los pacientes pediátricos (10 a 17 años) tratados con aripiprazol y tratados con placebo fue del 7% y 2%, respectivamente.

Efectos adversos observados frecuentemente:

Los efectos adversos observados frecuentemente asociados con el uso de aripiprazol en pacientes pediátricos con manía bipolar (con una incidencia del 5% o mayor y una incidencia de aripiprazol de al menos el doble que para el placebo) se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Efectos adversos comúnmente observados en estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes pediátricos (10 a 17 años) con trastorno bipolar tratados con Aripiprazol oral

Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción	
	Aripiprazol (n = 197)	Placebo (n = 97)
Somnolencia	23	3
Trastorno extrapiramidal	20	3
Fatiga	11	4
Náuseas	11	4
Acatisia	10	2
Visión borrosa	8	0
Hipersecreción salival	6	0
Mareos	5	1

Pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con trastorno autista:

Los siguientes hallazgos se basan en dos estudios de 8 semanas, controlados con placebo en los cuales se administró aripiprazol vía oral en dosis de 2 mg/día a 15 mg/día.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a efectos adversos entre los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) tratados con aripiprazol y tratados con placebo fue del 10% y 8%, respectivamente.

Efectos adversos comúnmente observados:

Los efectos adversos comúnmente observados con el uso de aripiprazol en pacientes pediátricos con trastorno autista (incidencia del 5% o mayor e incidencia de aripiprazol de al menos el doble que para el placebo) se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: efectos adversos comúnmente observados en estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con trastorno autista tratados con Aripiprazol oral.

Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción	
	Aripiprazol (n = 212)	Placebo (n = 101)
Sedación	21	4


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Fatiga	17	2
Vómitos	14	7
Somnolencia	10	4
Temblores	10	0
Pirexia	9	1
Babeo	9	0
Disminución del apetito	7	2
Hipersecreción salival	6	1
Trastorno extrapiramidal	6	0
Letargo	5	0

Efectos adversos menos frecuentes en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con esquizofrenia, manía bipolar o trastorno autista:

La tabla 7 enumera la incidencia combinada, redondeado al porcentaje más cercano, de los efectos adversos que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas en la esquizofrenia, hasta 4 semanas en la manía bipolar, y hasta 8 semanas en el trastorno autista), incluyendo únicamente las reacciones que se produjeron en un 1% o más de los pacientes pediátricos tratados con aripiprazol (dosis ≥ 2 mg/día) y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con aripiprazol fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 7: Efectos adversos en estudios a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) tratados con Aripiprazol oral.

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción ^a	
	Aripiprazol (n = 611)	Placebo (n = 298)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	3	0
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	9	7
Náuseas	8	4
Diarrea	5	3
Hipersecreción salival	4	1
Dolor abdominal superior	3	2
Constipación	3	2
Boca seca	1	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	10	2
Pirexia	5	1
Irritabilidad	1	0
Sed	1	0
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	6	3
Investigaciones		
Aumento de peso	2	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	7	3
Disminución del apetito	4	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	1	0
Rigidez musculoesquelética	1	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
	16	4


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Somnolencia	14	2
Trastorno extrapiramidal	13	12
Cefalea	8	1
Sedación	6	1
Acatisia	6	1
Temblor	4	0
Babeo	3	1
Mareos	2	0
Letargo	1	0
Distonía	1	0
Disquinesia	1	0
Hipersomnía		
Trastornos del sistema reproductor y mamarios		
Dismenorrea *	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Rinorrea	2	1
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	2	1

* Efectos adversos reportados en al menos un 1% de los pacientes pediátricos tratados con aripiprazol oral, a excepción de los efectos adversos que tuvieron una incidencia igual o menor que el placebo.

* Ajustado por género.

Pacientes adultos que reciben aripiprazol como tratamiento coadyuvante del Trastorno Depresivo Mayor:

Los siguientes hallazgos se basan en un conjunto de dos estudios controlados con placebo en pacientes con trastorno depresivo mayor en el cual se administró aripiprazol en dosis de 2 mg a 20 mg como tratamiento complementario del tratamiento antidepresivo continuo.

Efectos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento:

La incidencia de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos fue del 6% en pacientes tratados con aripiprazol coadyuvante y del 2% en pacientes tratados con placebo coadyuvante.

Efectos adversos comúnmente observados:

Los efectos adversos comúnmente observados asociados con el uso de aripiprazol adyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor (incidencia del 5% o mayor e incidencia de aripiprazol de por lo menos el doble que para placebo) fueron: acatisia, inquietud, insomnio, constipación, fatiga y visión borrosa.

Efectos adversos menos frecuentes en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor

La tabla 8 enumera la incidencia combinada, redondeado al porcentaje más cercano, de los efectos adversos que se produjeron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas), incluyendo sólo aquellas reacciones adversas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante (dosis ≥ 2 mg/día) y para las cuales la incidencia en pacientes tratados con aripiprazol adyuvante fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo adyuvante en el conjunto de datos combinados.

Tabla 8: Efectos adversos en estudios a corto plazo, controlados con placebo de tratamiento adyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Sistema de clasificación de órganos Término preferido	Porcentaje de pacientes que informaron reacción ^a	
	Aripiprazol + TAD* (n = 371)	Placebo + TAD* (n = 366)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	6	1
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	5	2


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga		
Sensación de nerviosismo	8	4
	3	1
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	6	4
Investigaciones		
Aumento de peso	3	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	3	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	4	3
Mialgia	3	1
Trastornos del Sistema Nervioso		
Acatisia	25	4
Somnolencia	6	4
Temblor	5	4
Sedación	4	2
Mareos	4	2
Trastornos de la atención	3	1
Trastorno extrapiramidal	2	0
Trastornos psiquiátricos		
Inquietud	12	2
Insomnio	8	2

^a efectos adversos reportados en al menos un 2% de los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante, a excepción de los efectos adversos que tuvieron una incidencia igual o menor que el placebo.

* Tratamiento antidepressivo

Efectos adversos relacionados con la dosis:

Esquizofrenia:

Las relaciones dosis-respuesta para la incidencia de efectos adversos emergentes del tratamiento se evaluaron a partir de cuatro estudios realizados en pacientes adultos con esquizofrenia y que compararon diferentes dosis fijas (2 mg/día, 5 mg/día, 10 mg/día, 15 mg/día, 20 mg/día y 30 mg/día) de aripiprazol oral y placebo. Este análisis, estratificado por estudio, indicó que el único efecto adverso que tuvo una posible relación dosis-respuesta, y luego más destacado sólo con 30 mg, fue la 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 pacientes pediátricos (13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, tres efectos adversos comunes parecen tener una posible relación dosis-respuesta: trastornos extrapiramidales (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 (de 10 a 17 años de edad) con manía bipolar, cuatro efectos adversos comunes tuvieron una posible relación dosis-respuesta a las 4 semanas; trastornos extrapiramidales (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


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



fueron: placebo, 2,1%; 10 mg, 8,2%; 30 mg, 11,1%) e hipersecreción salival (las incidencias fueron placebo, 0%; 10 mg, 3,1%; 30 mg, 8,1%).

Trastorno Autista:

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

Síntomas extrapiramidales:

Esquizofrenia:

En estudios a corto plazo, controlados con placebo, sobre esquizofrenia en adultos, la incidencia reportada de eventos relacionados con SEP, excluyendo los eventos relacionados con la acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue del 13% contra el 12% para el placebo; y la incidencia de eventos relacionados con acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 8% frente al 4% para el placebo. En un estudio a corto plazo, controlado con placebo de la esquizofrenia en pacientes pediátricos (13 a 17 años), la incidencia de eventos relacionados con SEP, con exclusión de los eventos relacionados con la acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue del 25% frente al 7% para los tratados con placebo; y la incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue del 9% frente al 6% para placebo.

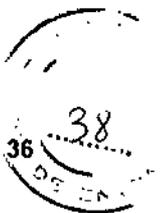
La información recolectada objetivamente desde los estudios se recogió mediante la Escala de Evaluación de Simpson Angus (para SEP), la Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia), y las Evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios (para las disquinesias). En estudios de pacientes adultos con esquizofrenia, la información recogida en forma objetiva no mostró una diferencia entre el aripiprazol y placebo, con la excepción de la Escala de Acatisia de Barnes (aripiprazol, 0,08; placebo, -0,05). En el estudio de esquizofrenia en la población pediátrica (13 a 17 años), los datos recogidos objetivamente no mostraron una diferencia entre aripiprazol y placebo, con la excepción de la Escala de Evaluación de Simpson Angus (aripiprazol, 0,24; placebo, -0,29).

Del mismo modo, en un estudio a largo plazo (26 semanas), controlado con placebo sobre esquizofrenia en adultos, los datos recogidos de forma objetiva mediante la Escala de Simpson Angus (para SEP), la Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia), y las Evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios (para las disquinesias) no mostraron una diferencia entre el aripiprazol y el placebo.

Manía bipolar:

En estudios a corto plazo, controlados con placebo, en adultos con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con SEP, con exclusión de los eventos relacionados con la acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol como monoterapia fue del 16% contra 8% para el placebo, y la incidencia de eventos relacionados con acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol como monoterapia fue del 13% frente al 4% para el placebo. En un estudio de 6 semanas, controlado con placebo en manía bipolar para la terapia combinada con litio o valproato, la incidencia de eventos relacionados con SEP, con exclusión de los eventos relacionados con la acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol adyuvante fue del 15% frente al 8% para el placebo coadyuvante, y la incidencia de eventos relacionados con acatisia para pacientes tratados con aripiprazol coadyuvante fue del 19% vs 5% para el placebo adyuvante. En un estudio a corto plazo, controlado con placebo sobre manía bipolar en pacientes pediátricos (10 a 17 años), la incidencia de eventos relacionados con los SEP, con exclusión de los eventos relacionados a la acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue del 26% frente al 5% para el placebo y la incidencia de eventos relacionados con acatisia para pacientes tratados con aripiprazol fue del 10% frente al 2% para el placebo.

En los estudios de adultos con manía bipolar tratados con aripiprazol en monoterapia, la Escala de Evaluación de Simpson Angus y la Escala de Acatisia de Barnes mostraron una diferencia significativa entre aripiprazol y el placebo (aripiprazol, 0,50; placebo, -0,01 y aripiprazol, 0,21; placebo, -0,05). Los cambios en las Evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios fueron similares para los grupos de aripiprazol y placebo. En los estudios de manía bipolar tratada con aripiprazol como terapia coadyuvante con litio o valproato, la Escala de Evaluación de Simpson Angus y la Escala de Acatisia de Barnes mostraron una diferencia significativa el aripiprazol adyuvante y el placebo adyuvante (aripiprazol, 0,73; placebo, 0,07 y aripiprazol, 0,30; placebo, 0,11). Los cambios en las Evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios fueron



similares para el aripiprazol adyuvante y para el placebo adyuvante. En el estudio a corto plazo sobre manía bipolar en la población pediátrica (10 a 17 años), la Escala Rating de Simpson Angus mostró una diferencia significativa entre el aripiprazol y el placebo (aripiprazol, 0,90; placebo, -0,05). Los cambios en la Escala de Acatisia de Barnes y en las Evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios fueron similares para los grupos de aripiprazol y de placebo.

Trastorno depresivo mayor:

En estudios a corto plazo, controlados con placebo en el trastorno depresivo mayor, la incidencia de eventos relacionados con SEP reportados, excluyendo los eventos relacionados con acatisia, para los pacientes tratados con aripiprazol coadyuvante fue del 8% frente al 5% en los pacientes tratados con placebo adyuvante; y la incidencia de eventos relacionados con acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol coadyuvante fue del 25% versus 4% en los pacientes tratados con placebo coadyuvante.

En estudios sobre el trastorno depresivo mayor, la Escala de Evaluación de Simpson Angus y la Escala de Acatisia de Barnes mostraron una diferencia significativa entre el aripiprazol adyuvante y el placebo adyuvante (aripiprazol, 0,31; placebo, 0,03 y aripiprazol, 0,22; placebo, 0,02). Los cambios en las evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios fueron similares para los grupos de aripiprazol coadyuvante y placebo coadyuvante.

Trastorno Autista:

En estudios a corto plazo, controlados con placebo en el trastorno autista en pacientes pediátricos (6 a 17 años), la incidencia de eventos relacionados con SEP reportados, con exclusión de 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 pacientes tratados con aripiprazol fue del 3% frente al 9% para el placebo.

En estudios a corto plazo del trastornos autista en la población pediátrica (6-17 años), la Escala de Evaluación de Simpson Angus mostró una diferencia significativa entre el aripiprazol y el placebo (aripiprazol, 0,1; placebo, -0,4). Los cambios en la Escala de Acatisia de Barnes y en las evaluaciones de las Escalas de Movimientos Involuntarios fueron similares en los grupos con placebo y con aripiprazol.

Agitación asociada con la esquizofrenia o la manía bipolar:

En estudios controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o manía bipolar, la incidencia de los eventos reportados relacionados con SEP excluyendo los eventos relacionados con la acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue del 2% frente al 2% para el placebo, y la incidencia de eventos relacionados con la acatisia para los pacientes tratados con aripiprazol fue del 2% frente al 0% para el placebo.

Datos recolectados de forma objetiva recogida en la Escala de Evaluación de Simpson Angus (para SEP) y en la Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia) para todos los grupos de tratamiento no mostraron una diferencia entre el aripiprazol y el placebo.

Distonía:

Efecto de clase: Los síntomas de la 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 avanzando a la estrechez de la vía aérea superior, disfagia, dificultad para respirar, y/o protrusión lingual. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, se producen con más frecuencia y con mayor severidad con los fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y en dosis más altas. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y en los grupos de menor edad.

Anormalidades en las pruebas de laboratorio:

Estudios de comparación entre grupos por 3 semanas a 6 semanas, controlados con placebo en adultos o en estudios de 4 semanas a 8 semanas de duración, controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) no revelaron diferencias clínicamente importantes entre los grupos con aripiprazol y con placebo en las proporciones de pacientes que experimentan cambios potencial y clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos séricos de rutina, hematológicos o del análisis de orina. Del mismo modo, no hubo diferencias entre aripiprazol / placebo en la incidencia de las interrupciones por cambios en la bioquímica sérica, la hematología o el análisis de orina en pacientes adultos o pediátricos.

Cambios en el ECG:





Las comparaciones entre los grupos de un análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con esquizofrenia, manía bipolar o trastorno depresivo mayor no revelaron diferencias significativas entre el aripiprazol oral y el placebo en la proporción de pacientes con cambios potencialmente importantes en los parámetros electrocardiográficos. El aripiprazol se asoció con un aumento medio de la frecuencia cardíaca de dos latidos por minuto en comparación con ningún aumento en el grupo placebo.

En la combinación de estudios controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o a manía bipolar, no hubo diferencias significativas entre el aripiprazol en inyección y el placebo en la proporción de pacientes que experimentaron cambios potencialmente importantes en los parámetros ECG, medidos con ECG de 12 derivaciones estándar.

Otros hallazgos observados en estudios clínicos:

Efectos adversos en estudios a largo plazo, doble ciego, controlados con placebo:

Los efectos adversos reportados en un estudio de 26 semanas, doble ciego, comparando **Arlemide**® oral y placebo en pacientes con esquizofrenia fueron en general consistentes con los reportados en estudios a corto plazo, controlados con placebo, a excepción de una mayor incidencia de temblores [8% (12/153) para **Arlemide**® frente a 2% (3/153) para placebo]. En este estudio, la mayoría de los casos de temblores fueron de intensidad leve (8/12 leves y 4/12 moderados), producidos al inicio del tratamiento (9/12 ≤ 49 días), y de duración limitada (7/12 ≤ 10 días). El temblor infrecuentemente condujo a la suspensión (<1%) de **Arlemide**®. Además, en un estudio a largo plazo (52 semanas), con control activo, la incidencia de temblores para el **Arlemide**® fue del 5% (40/859). Se observó un perfil similar en un estudio de monoterapia a largo plazo y un estudio de tratamiento adyuvante a largo plazo con litio y valproato en el trastorno bipolar.

Otros efectos adversos observados durante la evaluación previa a la comercialización de aripiprazol:

A continuación se presenta una lista de términos MedDRA que reflejan los efectos adversos como se define en *Reacciones adversas* reportados por los pacientes tratados con aripiprazol oral en dosis múltiples ≥ 2 mg/día durante cualquier fase de un estudio dentro de una base de datos de 13.543 pacientes adultos. Se incluyeron todos los eventos evaluados como posibles efectos adversos se han incluido con la excepción de los eventos que ocurren comúnmente. Además, se incluyeron los efectos adversos más significativos a nivel médico/clínico, en particular los que puedan ser útiles para el médico o que tengan plausibilidad farmacológica. Los eventos que ya figuran en otras partes de *Reacciones adversas* o aquellos considerados en *Advertencias y precauciones* o SOBREDOSIS fueron excluidos. Aunque las reacciones notificadas se produjeron durante el tratamiento con aripiprazol, no fueron necesariamente causados por este medicamento. Los eventos además están clasificados por el sistema MedDRA de clasificación de órganos y y enumerados en orden decreciente de frecuencia de acuerdo con las siguientes definiciones: los que ocurren en al menos 1/100 pacientes (sólo aquellos que todavía no figuran en los resultados tabulados de estudios controlados con placebo en este listado); los que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes, y los que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Adultos - Administración oral:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Trastornos cardíacos:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - bradicardia, palpitations, falla cardiopulmonar, infarto de miocardio, paro cardiorrespiratorio, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles, taquicardia sinusal, fibrilación auricular, angina de pecho, isquemia miocárdica;

<1/1000 pacientes - aleteo auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular

Trastornos oculares:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - fotofobia, diplopía, edema palpebral, fotopsia

Trastornos gastrointestinales:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - enfermedad por reflujo gastroesofágico, hinchazón lingual, esofagitis; < 1/1000 pacientes - pancreatitis

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

≥ 1/100 pacientes - astenia, edema periférico, dolor en el pecho; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - edema facial, angioedema, <1/1000 pacientes - hipotermia


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Trastornos hepatobiliares:

< 1/1000 pacientes - hepatitis, ictericia

Trastornos del sistema inmunológico:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes – hipersensibilidad

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:

≥ 1/100 pacientes - caídas; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 - automutilación; < 1/1000 pacientes - golpe de calor

Estudios complementarios:

≥ 1/100 pacientes - pérdida de peso, aumento de creatininfosfoquinasa; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes – aumento de enzimas hepáticas, aumento de glucosa en sangre, aumento de prolactina sérica, aumento de urea sanguínea, electrocardiograma con QT prolongado, aumento de la creatinina sérica, aumento de bilirrubina en sangre; < 1/1000 pacientes – aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la hemoglobina glucosilada, aumento de la gamma-glutamilttransferasa

Trastornos metabólicos y nutricionales:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - hiperlipidemia, anorexia, Diabetes Mellitus (incluyendo aumento de la insulina sérica, disminución de tolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus no insulino dependiente, alteración de la tolerancia a la glucosa, glucosuria, glucosa en orina, glucosa urinaria presente), hiperglucemia, hipokalemia, hiponatremia, hipoglucemia, polidipsia; < 1/1000 pacientes - cetoacidosis diabética

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - rigidez muscular, debilidad muscular, tensión muscular, disminución de la movilidad; < 1/1000 pacientes – rabiomilolisis

Trastornos del sistema nervioso:

≥ 1/100 pacientes – coordinación anormal; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes – trastornos del habla, parkinsonismo, pérdida de memoria, rigidez en rueda dentada, accidente cerebrovascular, hipoquinesia, disquinesia tardía, hipotonía, mioclonías, hipertonía, acquinesia, bradiquinesia; < 1/1000 pacientes - convulsión de Grand Mal, coreoatetosis,

Trastornos psiquiátricos:

≥ 1/100 pacientes - ideación suicida; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - agresión, pérdida de la libido, intento de suicidio, hostilidad, aumento de la libido, ira, anorgasmia, delirio, lesiones auto intencionadas, suicidio consumado, tics, ideación homicida, < 1/1000 pacientes – catatonía, sonambulismo

Trastornos renales y urinarios:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - retención urinaria, poliuria, nicturia

Trastornos mamarios y del sistema reproductor:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - menstruación irregular, disfunción eréctil, amenorrea, dolor mamario, < 1/1000 pacientes - ginecomastia, priapismo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

≥ 1/100 pacientes - congestión nasal, disnea, neumonía aspirativa

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:

≥ 1/100 pacientes - erupción cutánea (incluyendo erupción eritematosa, exfoliativa, generalizada, macular, maculopapular, papular; dermatitis acneiforme, alérgica, de contacto, exfoliativa, seborreica, neurodermatitis, y erupción por fármacos), hiperhidrosis; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - prurito, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, urticaria

Trastornos vasculares:

≥ 1/100 pacientes - hipertensión; ≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes –hipotensión

Pacientes pediátricos - Administración oral:

La mayoría de los efectos adversos observados en la base de datos combinados de 920 pacientes pediátricos de 6 a 17 años, también se observaron en la población adulta. Se enumeran a continuación otros efectos adversos observados en la población pediátrica.

Trastornos gastrointestinales:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - lengua seca, espasmo lingual

Exámenes complementarios:

≥ 1/100 pacientes - aumento de insulina en sangre





Trastornos del sistema nervioso:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes - hablar dormido

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:

≥ 1/1000 pacientes y < 1/100 pacientes – hirsutismo

Experiencia posterior a la comercialización:

Los siguientes efectos adversos han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación del aripiprazol. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible establecer una relación causal con la exposición al fármaco: raras ocurrencias de reacciones alérgicas (reacción anafiláctica, angioedema, laringoespasma, prurito / urticaria, o espasmo orofaríngeo), y las fluctuaciones de la glucosa en sangre.

Abuso y Dependencia:

No se estudió sistemáticamente el aripiprazol en los seres humanos por su potencial para el abuso, la tolerancia o la dependencia física. En estudios de dependencia física en monos, se observó la retirada de los síntomas con la interrupción brusca de la dosis. Aunque los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia hacia un comportamiento de búsqueda de fármacos, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir en base a esta experiencia limitada la medida en que un fármaco activo sobre el SNC será mal utilizado, desviado de su uso, y/o abusado una vez comercializado. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para una antecedente de abuso de fármacos, y estos pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de mal uso o abuso de aripiprazol (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos de la dosis, comportamiento de búsqueda del fármaco).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Carcinogénesis:

Los estudios sobre carcinogenicidad se realizaron en ratones ICR y en ratas Sprague-Dawley (SD) y F344. Se administró aripiprazol durante 2 años en la dieta a dosis de 1 mg/kg/día, 3 mg/kg/día, 10 mg/kg/día y 30 mg/kg/día a ratones ICR y de 1 mg/kg/día, 3 mg/kg/día, y 10 mg/kg/día a ratas F344 (0,2 veces a 5 veces y 0,3 a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] sobre la base de mg/m², respectivamente). Además, a las ratas SD se les administró aripiprazol por vía oral durante 2 años a 10 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día y 60 mg/kg/día (3 veces a 19 veces la DMRH sobre la base de mg/m²). El aripiprazol no indujo tumores en los ratones o ratas machos. En ratones hembras, las incidencias de adenomas hipofisarios y de adenocarcinomas de la glándula mamaria y adenoacantomas se incrementaron a dosis dietéticas de 3 mg/kg/día a 30 mg/kg/día (0,1 veces a 0,9 veces la exposición humana a DMRH según el AUC y 0,5 veces a 5 veces la DMRH sobre la base de mg/m²). En las ratas hembras, la incidencia de fibroadenomas de la glándula mamaria se incrementó a una dosis dietética de 10 mg/kg/día (0,1 veces la exposición humana a DMRH según el AUC y 3 veces la DMRH sobre la base de mg/m²); y las incidencias de carcinomas adrenocorticales y de adenomas/carcinomas adrenocorticales combinados aumentaron a una dosis oral de 60 mg/kg/día (14 veces la exposición humana a DMRH según el AUC y 19 veces la DMRH sobre la base de mg/m²).

Se observaron cambios proliferativos en la hipófisis y en la glándula mamaria de roedores luego de la administración crónica de agentes antipsicóticos y son considerados como mediados por la prolactina. La prolactina sérica no se midió en los estudio sobre carcinogenicidad del aripiprazol. Sin embargo, se observaron aumentos de los niveles de prolactina sérica en ratones hembra en un estudio de alimentación de 13 semanas de duración con las dosis asociadas con tumores de las glándulas mamarias y de la hipófisis. La prolactina sérica no aumentó en las ratas hembras en estudios sobre alimentación de 4 semanas y 13 semanas de duración a la dosis asociada con tumores de la glándula mamaria. La relevancia para el riesgo humano de los resultados sobre tumores endocrinos mediados por la prolactina en los roedores se desconoce.

Mutagénesis:

El potencial mutagénico de aripiprazol fue probado en un estudio sobre reversión de la mutación en bacterias *in vitro*, un estudio de reparación del ADN bacteriano *in vitro*, un estudio de mutación *in vitro* del gen de interés en células de linfoma de ratón, un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de pulmón de hámster chino (PHC), un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones, y en un estudio de síntesis de ADN no programada en ratas. El aripiprazol y un metabolito (2,3-DCPP) fueron clastogénicos en el estudio de aberración cromosómica *in vitro* en células de PHC


CLAUDIA BRUNG MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



con y sin activación metabólica. El metabolito 2,3-DCPP, produjo un aumento de aberraciones en el estudio *in vitro* en células de PHC en ausencia de activación metabólica. Se obtuvo una respuesta positiva en el estudio *in vivo* de micronúcleos en ratones, sin embargo, la respuesta se debió a un mecanismo que no se considera relevante para los humanos.

Deterioro de la Fertilidad:

Se trataron a ratas hembras con dosis orales de 2 mg/kg/día, 6 mg/kg/día y 20 mg/kg/día (0,6 veces, 2 veces y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] en una base de mg/m²) de aripiprazol desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. Se observaron irregularidades del ciclo estro y aumento del cuerpo lúteo con todas las dosis, pero no se observó alteración de la fertilidad. Se observó un aumento de la pérdida pre-implantación con 6 mg/kg y 20 mg/kg y se observó disminución del peso fetal a 20 mg/kg.

Las ratas macho fueron tratadas con dosis orales de 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día y 60 mg/kg/día (6 veces, 13 veces, y 19 veces la DMRH sobre una base de mg/m²) de aripiprazol desde las 9 semanas previas al apareamiento y durante el apareamiento. Se observaron alteraciones en la espermatogénesis a 60 mg/kg y atrofia de la próstata a 40 mg/kg y 60 mg/kg, pero no se observó alteración de la fertilidad.

SOBREDOSIS:

En ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, se reportaron reacciones adversas por sobredosis deliberada o accidental con aripiprazol oral a nivel mundial. Estos incluyen las sobredosis con aripiprazol oral sola y en combinación con otras sustancias. No se informó mortalidad a partir de estos casos. El mayor caso conocido de ingesta aguda con un resultado conocido involucró 1260 mg de aripiprazol oral (42 veces la dosis máxima diaria recomendada) en un paciente que se recuperó completamente. También se reportó sobredosis deliberada o accidental en niños (12 años y menores) con ingestas de aripiprazol oral hasta 195 mg sin mortalidad.

Los efectos adversos comunes (reportados en al menos un 5% de todos los casos de sobredosis) informados por la sobredosis con aripiprazol oral (sólo o en combinación con otras sustancias) incluyen vómitos, somnolencia y temblor. Otros signos y síntomas clínicamente importantes observados en uno o más pacientes con sobredosis de aripiprazol (solo o con otras sustancias) incluyen acidosis, agresión, aumento de la aspartato aminotransferasa, fibrilación auricular, bradicardia, coma, estado de confusión, convulsiones, aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, disminución del nivel de conciencia, hipertensión, hipokalemia, hipotensión, letargia, pérdida del conocimiento, complejos QRS prolongados, QT prolongado, neumonía por aspiración, paro respiratorio, status epiléptico, y taquicardia.

Manejo de la sobredosis:

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con aripiprazol. En caso de sobredosis se debe obtener un electrocardiograma y si se observa una prolongación del intervalo QT, debe instituirse un monitoreo cardíaco. De lo contrario, el manejo de la sobredosis debe concentrarse en el tratamiento de sostén, manteniendo una adecuada oxigenación y ventilación y el control de los síntomas. La supervisión y monitorización estrecha debe continuar hasta que el paciente se recupere.

Carbón: En el caso de una sobredosis de aripiprazol, la administración temprana de carbón puede ser útil en parte para prevenir la absorción de aripiprazol. La administración de 50 g de carbón activado, una hora después de una dosis única de 15 mg de aripiprazol, disminuyó el AUC y la C_{máx} de aripiprazol en un 50%.

Hemodiálisis: Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de la sobredosis con aripiprazol, es improbable que sea útil en el manejo de la sobredosis dado que el aripiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.





MODO DE CONSERVACION:

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo: 10, 15, 30 y 60 comprimidos

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.109

País de procedencia: Argentina

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Arlemide® Aripiprazol Comprimidos

Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar ARLEMIDE y cada vez que repita la receta. Puede haber información nueva. Esta Guía del Medicamento no reemplaza el consultar con su proveedor de atención médica sobre su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ARLEMIDE?

(Para otros efectos adversos, consulte también "¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ARLEMIDE?").

Efectos secundarios graves pueden ocurrir cuando usted toma ARLEMIDE, incluyendo:

- **Aumento del riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** Los medicamentos como el ARLEMIDE puede aumentar el riesgo de muerte en ancianos que han perdido contacto con la realidad (psicosis) debido a la confusión y pérdida de memoria (demencia). ARLEMIDE no está aprobado para el tratamiento de pacientes con demencia relacionada con la psicosis.
- El riesgo de pensamientos o acciones suicidas: Medicamentos antidepresivos, la depresión y otros enfermedades mentales graves y pensamientos o acciones de suicidio:
 1. **Los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos o acciones suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes dentro de los primeros meses de tratamiento.**
 2. **La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tener pensamientos o acciones suicidas.** Estos incluyen personas que tienen (o pueden tener una historia familiar de) enfermedad bipolar (también denominada enfermedad maníaco-depresiva) o pensamientos o acciones suicidas.
 3. **¿Cómo puedo estar atento y tratar de evitar los pensamientos y acciones suicidas en mi mismo o en un miembro de la familia?**
 - Preste atención a cualquier cambio, especialmente a los cambios repentinos de humor, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando un medicamento antidepresivo se inicia o cuando se cambia la dosis.
 - Llame al médico de inmediato para informar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
 - Mantenga todas las visitas de seguimiento con el médico según lo programado. Llame al médico entre visitas, según sea necesario, especialmente si usted tiene preocupaciones acerca de los síntomas.

Llame a un médico de inmediato si usted o un miembro de su familia tiene alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, empeoraron, o lo preocupan:

- Pensamientos de suicidio o de muerte
- Intentos de suicidio
- Depresión nueva o empeoramiento de la existente

- Ansiedad nueva o empeoramiento de la existente
- Sensación de estar muy agitado o inquieto
- Ataques de pánico
- Problemas para dormir (insomnio)
- Irritabilidad nueva o empeoramiento de la misma
- Actuar en forma agresiva, estar enojado o violento
- Actuar por impulsos peligrosos
- Aumento extremo en la actividad y habla (manía)
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o estado de ánimo

¿Qué es ARLEMIDE?

ARLEMIDE es un medicamento recetado usado para tratar.

- esquizofrenia en personas mayores de 13 años de edad.
- trastorno bipolar I en personas mayores de 10 años de edad, incluyendo:
 - episodios maniacos o mixtos que ocurren con el trastorno bipolar I.
 - episodios maniacos o mixtos que ocurren con el trastorno bipolar I, cuando se usan con litio o valproato.
- tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar I en adultos
- trastorno depresivo mayor en adultos, como tratamiento complementario a un medicamento antidepresivo cuando no mejora con un antidepresivo solo.
- irritabilidad asociada con el trastorno autista en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad.

¿Qué debería decirle a mi médico antes de tomar ARLEMIDE?

Antes de tomar ARLEMIDE, informe a su médico si tiene o ha tenido:

- diabetes o glucosa elevada en sangre en usted o su familia; su médico debe controlar su glucosa en sangre antes de empezar a tomar ARLEMIDE y también durante el tratamiento.
- convulsiones (convulsiones).
- presión arterial baja o alta.
- problemas cardíacos o accidentes cerebrovasculares.
- embarazo o planes de quedar embarazada. Se desconoce si ARLEMIDE dañará a su bebé durante la gestación.
- lactancia o planes para amamantar. Se desconoce si ARLEMIDE pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si va a tomar ARLEMIDE o amamanta. Usted no debe hacer las dos cosas.
- recuento de glóbulos blancos bajo.
- cualquier otra afección médica.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma o ha tomado recientemente, incluyendo medicamentos bajo receta, medicamentos adquiridos sin receta, complementos herbales y vitaminas.

ARLEMIDE y otros medicamentos pueden verse afectados entre sí causando posibles efectos adversos graves. ARLEMIDE puede afectar a la acción de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la acción de ARLEMIDE.

Su médico le puede decir si es seguro tomar ARLEMIDE con los otros medicamentos. No empiece o deje de tomar cualquier medicamento mientras toma ARLEMIDE sin primero



consultar a su médico. Sepa sobre los medicamentos que toma. Conserve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ARLEMIDE?

- Tome ARLEMIDE exactamente como se lo indique su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar ARLEMIDE usted mismo sin consultar a su médico.
- ARLEMIDE se puede tomar con o sin alimentos.
- Los comprimidos de ARLEMIDE deben tragarse enteros.
- Si omite una dosis de ARLEMIDE, tome la dosis omitida tan pronto lo recuerde. Si ya casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a tiempo regular. No tome dos dosis de ARLEMIDE a la vez.
- Si toma demasiado ARLEMIDE, llame a su médico, llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.
Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777

¿Qué debo evitar mientras tomo ARLEMIDE?

- No conduzca ni opere maquinaria pesada, ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta ARLEMIDE. ARLEMIDE puede causar somnolencia.
- No beba alcohol mientras esté tomando ARLEMIDE.
- Evite sobrecalentarse o deshidratarse.
 - No haga excesivo ejercicio.
 - Bajo condiciones de climas calurosos, permanezca en el interior en un lugar fresco si fuera posible.
 - No se exponga al sol. No use mucha ropa o pesada.
 - Tome mucha agua.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ARLEMIDE?

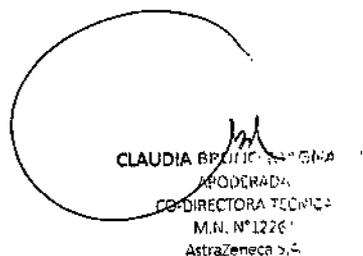
Se reportaron efectos adversos graves con ARLEMIDE incluyendo:

Ver también "Cuál es la información más importante que debo saber sobre ARLEMIDE" al principio de esta Guía de Medicamento.

- **Síndrome neuroléptico maligno (SNM):** Informe a su médico de inmediato si usted tiene algunos o todos de los siguientes síntomas: fiebre alta, rigidez muscular, confusión, sudoración, cambios en el pulso, en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. Estos pueden ser síntomas de una enfermedad rara y grave que puede conducir a la muerte. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas
- **Glucosa elevada en sangre (hiperglucemia):** El aumento de glucosa en sangre puede ocurrir en algunas personas que toman ARLEMIDE. Glucosa extremadamente alta en sangre puede llevar al coma o a la muerte. Si usted tiene diabetes o factores de riesgo por la diabetes (como sobrepeso o antecedentes familiares de diabetes), su médico debe controlar su glucemia antes iniciar y durante el tratamiento con ARLEMIDE.

Llame a su médico si experimenta alguno de estos síntomas de azúcar elevada en sangre mientras toma ARLEMIDE:

- sentir mucha sed
- necesidad de orinar más de lo habitual
- sentir mucho hambre
- sentir debilidad o cansancio



CLAUDIA BRUCIC
MODERADA
COORDINADORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



- sentir malestar estomacal
- sentirse confuso, o su aliento huele a fruta.
- **Aumento de peso:** Se reportó aumento de peso en pacientes que toman medicamentos como ARLEMIDE, por lo tanto usted y su médico deben controlar su peso regularmente. Para los niños y adolescentes (de 6 a 17 años de edad) el aumento de peso debe compararse contra el peso esperado con el crecimiento normal.
- **Dificultad para tragar:** puede dar lugar a aspiración o asfixia.
- **Discinesia tardía:** Llame a su médico sobre cualquier movimiento que no puede controlar en su cara, lengua, u otras partes del cuerpo. Estos pueden ser signos de una grave condición. La discinesia tardía puede no desaparecer, incluso si deja de tomar ARLEMIDE. La discinesia tardía también puede comenzar después de dejar de tomar ARLEMIDE.
- **Hipotensión ortostática (presión arterial disminuida):** sensación de aturdimiento o desmayo cuando se levanta demasiado rápido después de estar sentado o acostado.
- **Recuento de glóbulos blancos bajo.**
- **Convulsiones.**

Efectos adversos frecuentes con ARLEMIDE en adultos incluyen:

- Náuseas
- Vómitos
- Estreñimiento
- dolor de cabeza
- mareos
- sensación interna de inquietud/necesidad de moverse (acatisia)
- ansiedad
- insomnio
- inquietud

Efectos adversos frecuentes con ARLEMIDE en niños incluyen:

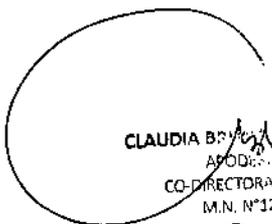
- somnolencia
- dolor de cabeza
- vómitos
- fatiga
- apetito aumentado
- insomnia
- náuseas
- nariz tapada
- aumento de peso
- movimiento no controlado como inquietud, temblor, rigidez de los músculos

Estos no son todos los posibles efectos adversos de ARLEMIDE. Para más información, consulte a su médico.

Llame a su médico para obtener consejos sobre los efectos adversos.

¿Cómo debo conservar ARLEMIDE?

- Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.



CLAUDIA BRINDLEY
 APODIPOL
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°1220
 AstraZeneca S.A.



Información general sobre ARLEMIDE

A veces los medicamentos se recetan para fines diferentes a los mencionados en la Guía del Medicamento. No utilice ARLEMIDE para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé ARLEMIDE a otras personas, incluso si tienen la misma enfermedad. Puede perjudicarles.

Composición de ARLEMIDE:

Principio activo: Aripiprazol

Principios inactivos: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Hidroxipropilcelulosa; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Oxido de hierro rojo.

PRESENTACION: Envases conteniendo: 10, 15, 30 y 60 comprimidos

"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"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Venta bajo receta archivada

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.109

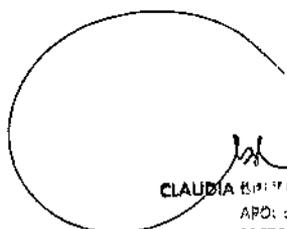
País de procedencia: Argentina

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Buenos Aires

Acondicionamiento primario y secundario en: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Distribuido por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.



CLAUDIA ESPINOSA MAGLIASCO
APO: 5.10A
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

