LEMIDAL®
ARIPIPRAZOL

LEMIDAL 5 - COMPRIMIDOS
LEMIDAL 10 y 15 - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmulas
LEMIDAL 5
Cada comprimido contiene: ARIPIPRAZOL 5,00 mg. Excipientes: povidona K-30 3,50 mg, celulosa microcristalina 7,50 mg, lactosa 29,35 mg, croscarmelosa sódica 3,25 mg, talco 1,00 mg, estearato de magnesio 0,40 mg.

LEMIDAL 10
Cada comprimido recubierto contiene: ARIPIPRAZOL 10,00 mg. Excipientes: povidona K-30 7,25 mg, celulosa microcristalina 15,00 mg, lactosa 58,70 mg, croscarmelosa sódica 6,50 mg, talco 2,50 mg, estearato de magnesio 0,80 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,50 mg, polietilenglicol 6000 0,67 mg, sacarina sódica 0,08 mg, dióxido de titanio 2,00 mg.

LEMIDAL 15
Cada comprimido recubierto contiene: ARIPIPRAZOL 15,00 mg. Excipientes: povidona K-30 10,85 mg, celulosa microcristalina 22,50 mg, lactosa 88,05 mg, croscarmelosa sódica 9,75 mg, talco 3,75 mg, estearato de magnesio 1,20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 2,25 mg, polietilenglicol 6000 1,00 mg, sacarina sódica 0,12 mg, dióxido de titanio 3,00 mg, óxido de hierro rojo 0,03 mg.

Acción Terapéutica: antipsicótico.
Código ATC N05AX12

Indicaciones
Esquizofrenia (DSM IV)
LEMIDAL está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de LEMIDAL fue establecida en 4 estudios de 4-6 semanas de duración en adultos y 1 estudio de 6 semanas de duración en adolescentes (13-17 años). La eficacia en el mantenimiento fue demostrada en un estudio en adultos y puede ser extrapolada a adolescentes.
Trastorno Bipolar I (DSM IV)
Monoterapia: LEMIDAL está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de los episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I. La eficacia fue establecida en 4 estudios monoterápicos de 3 semanas de duración en adultos y 1 estudio monoterápico de 4 semanas en pacientes pediátricos (10-17 años). La eficacia en el mantenimiento fue demostrada en un estudio monoterápico en adultos y puede ser extrapolada a pacientes pediátricos (10-17 años).
Terapia adyuvante: LEMIDAL está indicado como terapia adyuvante del litio o del valproato para el tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados con trastorno bipolar I. La eficacia fue establecida en un estudio adyuvante de 6 semanas de duración en adultos y puede extrapolado a pacientes pediátricos (10-17 años).
Tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor (DSM IV)
LEMIDAL está indicado como terapia adyuvante de los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La eficacia fue establecida en 2 estudios de 6 semanas de duración en adultos con trastorno depresivo mayor con respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva durante el corriente episodio.
Irritabilidad asociada con trastorno autista (DSM IV)
LEMIDAL está indicado para el tratamiento de la irritabilidad asociada con trastorno autista. La eficacia fue establecida en 2 estudios de 8 semanas en pacientes pediátricos (6-17 años) con irritabilidad asociada con trastorno autista (incluyendo síntomas de agresión hacia otros, autolesiones deliberadas, ataques de ira y humor rápidamente cambiante).
Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar I, e irritabilidad asociada con trastorno autista en pacientes pediátricos.
Los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes son a menudo trastornos mentales serios con perfiles sintomáticos variables, no siempre congruentes con los criterios diagnósticos adultos. Se recomienda que la mediación psicotrópica para pacientes pediátricos solo sea iniciada tras una cuidadosa evaluación diagnóstica y una especial consideración a los riesgos asociados con la medicación. El tratamiento medicamentoso para pacientes pediátricos con esquizofrenia, trastorno bipolar I, e irritabilidad asociada con trastorno autista está indicado como parte de un programa terapéutico global que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educacionales y sociales.

Acción Farmacológica
Mecanismo de acción
Si bien se desconoce el mecanismo de acción de aripiprazol se estima que sus efectos son debidos a la actividad agonista parcial sobre los receptores D2 y 5 HT1A , y antagonista sobre los receptores y HT2A. Algunos efectos clínicos de aripiprazol pueden ser debidos a su acción sobre otros receptores distintos a los D2, 5-HT1A y 5-HT2A. Por ejemplo, la producción de hipotensión ortostática puede deberse al antagonismo alfa adrenérgico.

Farmacodinamia
Aripiprazol exhibe alta afinidad por los receptores para la dopamina D2 y D3, serotonina 5-HT1A y 5-HT2A moderada afinidad por dopamina D4, serotonina 5-HT2C y 5-HT7, alfa 1 adrenérgicos y Histamina H1 y moderada afinidad por el sitio de recaptación de

serotonina; aripiprazol no tiene afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos 8IC50>1000 nM). Aripiprazol funciona como un agonista parcial del receptor de dopamina D2 y receptor de la serotonina 5-HT1A y antagonista del receptor 5-HT2A.

Farmacocinética
La acción de aripiprazol se presume es debida al fármaco en sí y, en menor medida, a su mayor metabolito, el dehidro-aripiprazol.
Aripiprazol es bien absorbido alcanzando concentraciones máximas a las 3-5 hs, con una biodisponibilidad aproximada de 87%; la ingesta alimentaria rica en grasa no modifica el ABC y la Cmax de aripiprazol, pero retrasa 3 hs. el Tmax. Aripiprazol y su principal metabolito (dehidroaripiprazol) presentan ligadura del 99% a proteínas plasmáticas. Se alcanzan concentraciones plasmáticas estables dentro de los 14 días de iniciado el tratamiento. En estado de equilibrio, la farmacocinética de aripiprazol es proporcional a la dosis. Aripiprazol es metabolizado en el hígado por dos isoenzimas P450, CYP3A4 y CYP2D6; la forma dehidro (activa) representa un 40% de la concentración plasmática. El aripiprazol presenta un vida media de 75 hs y la forma dehidro 94 hs., eliminándose un 25% por orina y un 55% por materia fecal.
En pacientes con fallo renal o hepático, en ancianos, en fumadores o por diferencias de sexo o de raza no se han observado diferencias farmacocinéticas significativas.

Posología y modo de administración
Esquizofrenia (DSM IV)
- Dosis usual
Adultos
La dosis inicial y objetivo recomendada para LEMIDAL es 10 mg/día o 15 mg/día administrados en un régimen de una vez por día independientemente de las comidas. Aripiprazol se ha evaluado en forma sistemática y ha demostrado su eficacia en un rango de dosis de 10 mg/día a 30 mg/día, cuando se administró en la formulación de comprimidos; sin embargo, las dosis mayores de 10 mg/día o 15 mg/día no fueron más efectivas que las de 10 mg/día o 15 mg/día. No debe aumentarse la dosis antes de las 2 semanas, que es el tiempo necesario para lograr un estado estacionario.
Adolescentes
La dosis objetivo recomendada de LEMIDAL es de 10 mg/día. El aripiprazol se estudió en pacientes pediátricos de 13 a 17 años de edad con esquizofrenia en dosis diarias de 10 mg y 30 mg. La dosis diaria inicial en estos pacientes fue de 2 mg, que se ajustó en forma gradual a 5 mg luego de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg 2 días adicionales más tarde. Los siguientes aumentos de la dosis deben administrarse en 5 mg. La dosis de 30 mg/día no demostró ser más eficaz que la dosis de 10 mg/día. LEMIDAL puede administrarse independientemente de las comidas.
-Terapia de mantenimiento
Adultos
Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo un paciente debe permanecer recibiendo tratamiento con aripiprazol, la evaluación sistemática de los pacientes con esquizofrenia que habían estado sintomáticamente estables con otros medicamentos antipsicóticos durante períodos de 3 meses o más, que fueron discontinuados del tratamiento con estos medicamentos y que, luego, recibieron aripiprazol 15 mg/día y permanecieron en observación para detectar recidiva durante un período máximo de 26 semanas ha demostrado un beneficio de dicho tratamiento de mantenimiento. Los pacientes deben someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.
Adolescentes
No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia en la población pediátrica. Mientras no haya evidencia disponible que responda la pregunta sobre cuánto tiempo un paciente adolescente debe permanecer recibiendo el tratamiento con aripiprazol, la eficacia del mantenimiento se puede extrapolar de los datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos. De este modo, generalmente se recomienda que los pacientes que presentan respuesta continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis mínima necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben volver a someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.
Cambio de otros antipsicóticos
No existen datos recolectados en forma sistemática que aborden específicamente a los pacientes con esquizofrenia que cambian de otros antipsicóticos a aripiprazol o en relación con la administración concomitante con otros antipsicóticos. Si bien la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación más gradual puede ser la más adecuada para otros. En todos los casos, se debe atenuar el período de la administración de antipsicóticos superpuestos.

Trastorno Bipolar I (DSM IV)
-Dosis usual
Adultos
La dosis inicial y objetivo recomendada es de 15 mg como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato administrada una vez por día, independientemente de las comidas. La dosis puede aumentarse a 30 mg/día sobre la base de la respuesta clínica. No se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 30 mg/día en estudios clínicos.
Pacientes pediátricos
Se ha establecido la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con trastorno bipolar I con dosis de 10 mg/día o 30 mg/día. La dosis objetivo recomendada de LEMIDAL es de 10 mg/día, como monoterapia o como terapia adyuvante con litio o valproato. La dosis diaria inicial en estos pacientes fue 2

mg/día, que se ajustó a 5 mg/día luego de 2 días y a la dosis objetivo de 10 mg/día luego de 2 días adicionales. Los subsiguientes aumentos de la dosis deben administrarse en incrementos de 5 mg/día. LEMIDAL puede administrarse independientemente de las comidas.
-Terapia de mantenimiento
Adultos
Mientras no haya evidencia disponible sobre cuánto tiempo un paciente debe permanecer recibiendo el tratamiento con aripiprazol, ya sea como monoterapia o como terapia adyuvante, los pacientes adultos con trastorno bipolar I que habían estado sintomáticamente estables con aripiprazol (15 mg/día o 30 mg/día como monoterapia con una dosis inicial de 30 mg/día) durante al menos 6 semanas consecutivas y, luego, fueron aleatorizados a los comprimidos de aripiprazol (15 mg/día o 30 mg/día) o placebo y monitoreados por recidiva, demostraron un beneficio de dicho tratamiento de mantenimiento. Si bien existe un consenso general acerca de que es aconsejable el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda en la manía, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no se han obtenido datos que avalen el uso de aripiprazol en dicho tratamiento a largo plazo (fuera de las 6 semanas). Los médicos que opten por usar LEMIDAL durante períodos extendidos, es decir, más de 6 semanas, deben volver a evaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente.
Pacientes pediátricos
No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en la población pediátrica. Mientras no haya evidencia disponible sobre cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento con aripiprazol en el paciente pediátrico, la eficacia del mantenimiento se puede extrapolar de los datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos de aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos. De este modo, se recomienda generalmente que los pacientes que responden continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis mínima necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben someterse periódicamente a evaluaciones para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento adyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV)
-Dosis usual
Adultos
La dosis inicial recomendada de LEMIDAL como tratamiento adyuvante para los pacientes que ya toman un antidepresivo es de 2 a 5 mg/día. La eficacia de aripiprazol como terapia adyuvante para el trastorno depresivo mayor se estableció dentro de un rango de dosis de 2 mg/día a 15 mg/día. Los ajustes de la dosis hasta 5 mg/día deben realizarse gradualmente en intervalos no menores que 1 semana.
Pacientes pediátricos
No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor en la población pediátrica.
-Terapia de mantenimiento
No se ha evaluado la eficacia de aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento del trastorno depresivo mayor. Mientras no haya evidencia disponible sobre cuánto tiempo se mantener el tratamiento con LEMIDAL, los pacientes deben volver a someterse a evaluaciones periódicas para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.
-Ajuste de la dosis
Los ajustes de la dosis en adultos no se indican de rutina sobre la base de la edad, el sexo, la raza o el estado de deterioro de la función renal o hepática. Ajuste de la dosis para pacientes que toman aripiprazol en forma concomitante con inhibidores fuertes del CYP3A4: cuando se indica la administración concomitante de aripiprazol con inhibidores fuertes del CYP3A4, tales como ketoconazol o claritromicina, la dosis de aripiprazol debe disminuirse a la mitad de la dosis usual. Cuando se retira el inhibidor del CYP3A4 de la terapia combinada, se debe aumentar entonces la dosis de aripiprazol.
Ajuste de la dosis para los pacientes que toman aripiprazol en forma concomitante con los inhibidores potenciales del CYP2D6: cuando se produce la administración concomitante con los inhibidores potenciales del CYP2D6, tales como quinidina, fluoxetina o paroxetina, con el aripiprazol, se debe reducir la dosis de aripiprazol al menos a la mitad de su dosis normal. Cuando el inhibidor CYP2D6 se retira de la terapia combinada, la dosis de aripiprazol se debe luego aumentar. Cuando LEMIDAL adyuvante se administra a pacientes con trastorno depresivo mayor, LEMIDAL se debe administrar sin ajuste de dosis, como se especifica en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.
Ajuste de la dosis para los pacientes que toman inductores potenciales del CYP3A4: cuando un inductor potencial del CYP3A4, como la carbamazepina, se agrega al tratamiento con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe duplicarse. Los aumentos adicionales de la dosis deben basarse en la evaluación clínica. Cuando el inductor del CYP3A4 se retira del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe reducirse a 10 mg a 15 mg.

Irritabilidad asociada con trastorno autista (DSM IV)
Pacientes pediátricos
-Selección de dosis: la eficacia de aripiprazol ha sido establecida en el tratamiento de pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad a la dosis de 5 mg/día a 15 mg/día. La dosis de LEMIDAL deberá ser individualizada de acuerdo a tolerabilidad y respuesta.
La dosis debe ser iniciada con 2 mg/día. Debe ser incrementada a 5 mg/día con incrementos subsiguientes a 10 mg/día ó 15 mg/día, si fuera necesario. El ajuste de dosis de hasta 5 mg/día deberá ocurrir gradualmente con intervalos no menores a una semana.
-Tratamiento de mantenimiento: la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de mantenimiento de la irritabilidad asociada con trastornos autista no ha sido evaluada. En tanto no haya una evidencia disponible el tratamiento con LEMIDAL debe ser periódicamente reevaluado para determinar la necesidad de su continuación.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA Y TENDENCIA AL SUICIDIO Y FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS
Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un alto riesgo de muerte. Los análisis realizados en diecisiete estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco entre 1,6 y 1,7 veces mayor que el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. Durante un estudio controlado típico de 10 semanas, la tasa de muerte en los pacientes tratados con el fármaco fue de alrededor del 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo de placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes fueron de naturaleza cardiovascular (por ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (por ej., neumonía). Los estudios de observación sugieren que, de modo similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro el grado en que los hallazgos de aumento de la mortalidad en estudios de observación puede atribuirse a los antipsicóticos en oposición a algunas características de los pacientes. LEMIDAL (aripiprazol) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].
En comparación con el placebo los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios de corto plazo sobre el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Toda persona que considere el uso de LEMIDAL adyuvante o cualquier otro antidepresivo en un niño, adolescente o adulto joven debe equiparar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios de corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia al suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una disminución en el riesgo con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y más. Las enfermedades como depresión y determinados trastornos psiquiátricos están en sí mismos asociados con mayores riesgos de suicido. Los pacientes de todas las edades que han iniciado un tratamiento con antidepresivos deben ser monitoreados adecuadamente y observados con atención para detectar desmejoramiento clínico, tendencia al suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Se debe advertir a los familiares y cuidadores sobre la necesidad de tener que permanecer en estrecha observación y mantener una comunicación con el profesional que lo indique. LEMIDAL no está aprobado para el uso en pacientes pediátricos con depresión [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Advertencias
1- Uso en pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia
Incremento de mortalidad
Los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencias tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un riesgo incrementado de muerte comparado con placebo. Aripiprazol no esta aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.
Eventos adversos cerebrovasculares, incluso accidente cerebrovascular.
En estudios clínicos placebo-controlados (dos de dosis flexibles y uno de dosis fija) en psicosis relacionado a demencia, hubo un incremento en la incidencia de efectos adversos cerebrovasculares (ej., stroke, ataque isquémico transitorio), incluyendo muerte, en pacientes tratados con aripiprazol (edad media: 84 años; rango: 78-88 años). En el estudio a dosis fija hubo efecto dosis respuesta estadísticamente significativo para eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol. Aripiprazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.
Experiencia de seguridad en pacientes añosos con psicosis asociada a enfermedad de Alzheimer.
En un estudio doble ciego de 10 semanas de duración efectuado en pacientes con psicosis asociada con enfermedad de Alzheimer se observó una mortalidad del 3.8% en los pacientes tratados con aripiprazol (4 de 105 pacientes), no observándose mortalidad alguna en el grupo placebo. La eficacia y seguridad de esta droga en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la demencia no ha sido establecida.
2- Empeoramiento clínico de la depresión y riesgo suicida
Los pacientes con depresión mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la emergencia de ideación y conducta suicida o cambios inusuales en la conducta, ya sea tomando o no medicaciones antidepresivas, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un conocido riesgo de la depresión de otros trastornos siquiátricos, y esos desórdenes per se son poderosos predictores de suicidio. A pesar de ello ha habido preocupación de que los antidepresivos puedan tener un rol en inducir empeoramiento de la depresión y la emergencia de conducta suicida en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Análisis en conjunto de estudios a corto plazo controlados con placebo de drogas antidepresivas (SSRIs y otros) han mostrado que estas drogas incrementan el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (edades 18-24) con Síndrome Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no han mostrado incremento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con placebo en adultos de mas de 24 años de edad; hubo una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 años o mayores.
Ha habido una considerable variabilidad en el riesgo de suicidio entre las drogas, pero habido una tendencia hacia el incremento en los pacientes más jóvenes para casi todas las drogas estudiadas. El mayor riesgo de suicidio se observo en el Síndrome Depresivo Mayor.
Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deberían ser

monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por la aparición de empeoramiento clínico, suicidios, y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los meses iniciales en el curso de la terapia con drogas, o en el momento del cambio de dosis, sean incrementos o decrementos.
3- Síndrome Neuroléptico maligno
Las drogas antipsicóticas como el aripiprazol pueden ocasionar la aparición de este síndrome potencialmente fatal, caracterizado por: fiebre, rigidez muscular, trastornos mentales, pulso irregular, taquicardia, sudoración, arritmias, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda. El tratamiento de este cuadro obliga a interrumpir la medicación antipsicótica y al control sintomático de las alteraciones que se presenten. Se deberá evaluar estrictamente la conveniencia de reinstaurar el tratamiento antipsicótico en pacientes que han presentado síndrome neuroléptico maligno, por el riesgo de recurrencia.
4- Disquinesia tardía
Pacientes tratados con drogas antipsicóticas pueden presentar un cuadro potencialmente irreversible de movimientos disquinéticos e involuntarios, más frecuentes en ancianos y mujeres. Si bien se cree que el riesgo de aparición de este cuadro está relacionado con la duración y la intensidad del tratamiento, puede asimismo presentarse en tratamientos recientes y a dosis bajas. No existe tratamiento conocido para este cuadro aunque parece remitir con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden aminorar los síntomas y enmascarar el cuadro.
Para disminuir el riesgo de disquinesia tardía el tratamiento crónico con antipsicóticos se reservará para los pacientes con buena respuesta al tratamiento y que carezcan de terapias alternativas menos riesgosas. Los tratamientos crónicos se realizarán con la menor dosis y durante el menor tiempo posible, evaluando periódicamente la necesidad de continuar la terapia.
Si bien se recomienda suspender el tratamiento con aripiprazol ante la menor evidencia de disquinesia tardía, ciertos pacientes pueden necesitar proseguir con el tratamiento a pesar de estas alteraciones.

Precauciones
Hiperglucemia y diabetes mellitus
En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se han observado algunos casos de hiperglucemia, asociada excepcionalmente con cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte, si bien se desconoce con precisión la relación fisiopatológica entre el uso de estas drogas y el desarrollo de hiperglucemia. Los pacientes diabéticos o con factores de riesgo para diabetes (obesidad, historia familiar) deben ser monitoreados periódicamente en relación con sus niveles de glucemia. En algunos casos la hiperglucemia desapareció con la suspensión del antipsicótico atípico.
Hipotensión orstostática
El aripiprazol debe administrarse con precaución a pacientes con cardiopatía, trastornos cerebrovasculares o que presenten factores predisponentes para la hipotensión arterial (deshidratación, tratamiento antihipertensivo), ya que por su acción antagonista alfa adrenérgica puede provocar hipotensión ortostática.
Convulsiones
En pacientes con antecedentes de convulsiones o con enfermedades proconvulsivas (por ej.: enf. de Alzheimer), sobre todo si son mayores de 65 años, el aripiprazol debe utilizarse con precaución.
Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis
Efecto de clase: En estudios clínicos y/o experiencia post-marketing se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia temporariamente relacionados con agentes antipsicóticos, incluido aripiprazol. También se ha reportado agranulocitosis. Los pacientes que hacen una neutropenia severa (conteo absoluto de neutrófilos <1000 mm3) deberán discontinuar el aripiprazol y se deberá seguir el conteo de glóbulos blancos hasta su recuperación.
Potencial impedimento cognitivo y motor
Aripiprazol como otros antipsicóticos puede provocar alteración del juicio, del pensamiento y de la habilidad motora. Es por ello por lo que los pacientes que usen aripiprazol deben ser advertidos acerca de la operación de máquinas peligrosas, incluida la conducción de vehículos.
Regulación de la temperatura corporal
Como todo antipsicótico el aripiprazol puede alterar la capacidad del organismo para disminuir la temperatura corporal, por lo cual se administrará con precaución en pacientes con tendencia a la hipertermia (deshidratación, terapia anticolinérgica, gimnasia excesiva, exposición a temperaturas altas, etc.
Disfagia
Trastornos de la motilidad del esófago se han asociado al uso de drogas antipsicóticas incluyendo el aripiprazol. La neumonía aspirativa es una causa común de morbimortalidad en pacientes añosos en particular aquellos con enf. de Alzheimer. El aripiprazol y otras drogas antipsicóticas deben usarse con precaución en pacientes predisposición a la aspiración pulmonar.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes
El uso de aripiprazol en pacientes con ciertas enfermedades concomitantes sistémicas es limitado. Existe experiencia escasa sobre el empleo de aripiprazol en pacientes con cardiopatía inestable, infarto reciente o enfermedades isquémicas.
No existen estudios suficientes sobre la capacidad del aripiprazol para inducir abuso, tolerancia o dependencia física por lo cual se deberán pesquisar los antecedentes de abuso en cada paciente y prestar especial atención a la aparición de síntomas tempranos de abuso (aparición de tolerancia, aumento de la dosis, tendencia a proveerse de la droga.
Embarazo: si bien no existen estudios en seres humanos, las experiencias en animales gestantes demostraron posible teratogenicidad por aripiprazol por lo cual solo deberá emplearse en el embarazo si los beneficios eventuales justifican el riesgo.
Lactancia: se ignora si la droga se elimina con la leche humana por lo cual solo se administrará si los beneficios superan a los riesgos eventuales.
Uso geriátrico: si bien no se han detectado diferencias farmacocinéticas en pacientes

ancianos, los pacientes con enfermedad de Alzheimer requieren un control estricto ya que pueden presentar menor tolerancia al aripiprazol.
Interacciones medicamentosas: el aripiprazol debe administrarse con cuidado en pacientes que consumen alcohol u otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso central. Por su acción alfa adrenérgica puede aumentar la acción de algunas drogas antihipertensivas.
El metabolismo del aripiprazol se efectúa por acción de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Las drogas que inducen el sistema CYP3A4 (por ej.: carbamazepina) pueden aumentar el metabolismo de aripiprazol disminuyendo su concentración plasmática, mientras que los inhibidores de este sistema (por ej.: ketoconazol) y del sistema CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) pueden inhibir la eliminación del aripiprazol aumentando así su concentración plasmática.
El uso combinado de aripiprazol con inibidores del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol) obliga a reducir al 50% la dosis de aquél, aumentándose la misma al suspender el inhibidor. No existe información sobre interacciones del aripiprazol con inhibidores débiles del CYP3A4 (eritromicina, jugo de pomelo).
El uso combinado de aripiprazol con inibidores del CYP2D6 (por ej.: quinidina, fluoxetina, paroxetina) obliga a reducir al 50% la dosis de aquél, aumentándose la misma al suspender el inhibidor.
Cuando se administre aripiprazol a pacientes que reciban inductores del CYP3A4 (ej.: carbamazepina) se deberá aumentar al doble la dosis del mismo (20-30 mg/día). Aumentos adicionales se basarán en la evaluación clínica. Se deberá disminuir la dosis de aripiprazol (10-15 mg/día) al interrumpir la administración del inductor.
No se han descripto interacciones entre aripiprazol y ácido valproico, litio, omeprazol, famotidina, dextrometorfano, warfarina, lorazepam, escitalopram, venlafaxina. Con respecto a fluoxetina, paroxetina y sertralina, un análisis farmacocinético en una población de pacientes con Trastorno Depresivo Mayor no mostró cambios sustancial en las concentraciones plasmáticas de fluoxetina (20 ó 40 mg/día), paroxetina CR (37,5 ó 50 mg/día) o sertralina (100 ó 150 mg/día) dosificadas a estado de equilibrio. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de fluoxetina y norfluoxetina se incrementaron alrededor de 18 y 36% respectivamente y las concentraciones de paroxetina disminuyeron alrededor de 27%. La concentración plasmática en estado de equilibrio de sertralina y desmetilsertralina no fueron cambiada sustancialmente cuando se coadministraron con aripiprazol.

Reacciones adversas
Los efectos adversos más frecuentes son:
Hematológicos: ≥ 1/1000 y < 1/100: leucopenia, neutropenia; < 1/1000: trombocitopenia, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica idiopática.
Generales: ≥ 1/100: astenia, caídas; ≥ 1/1000 y < 1/100: traumatismo accidental, fiebre, dolores abdominales, dolor lumbar, síndrome gripal, edema periférico, dolor torácico, dolor cervical, rigidez cervical, insomnio, ansiedad, confusión, otalgia, aumento de peso, automutilaciones; < 1/1000: golpe de calor.
Digestivos: ≥ 1/1000 y < 1/100: náuseas, vómitos, anorexia, constipación, diarrea, dispepsia, odontalgia, boca seca, reflujo gastroesofágico, hemorragia digestiva, esofagitis, hinchazón de lengua.
Neurológicos: ≥ 1/1000 y < 1/100: somnolencia, sedación, cefalea, psicosis, hipertonía, confusión, nerviosismo, sialorrea, acatisia, temblor, agitación, psicosis, hipertonía, extrapiramidalismo, depresión, hostilidad, tendencias suicidas, reacción maníaca, marcha inestable, visión borrosa, mioclonos, parkinsonismo, trastorno de la memoria, trastorno del habla, accidente cerebrovascular; < 1/1000: convulsiones tipo Gran Mal.
Osteomusculares: > 1/100: mialgias, calambres; ≥ 1/1000 y < 1/100: rigidez muscular; < 1/1000: rabdomiolisis.
Cardiovasculares: ≥ 1/1000 y < 1/100: hipo o hipertensión, taquicardia, bradicardia, acortamiento del intervalo QT, paro cardio-respiratorio, ángor, bloqueo de rama; < 1/1000: taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueos AV.
Respiratorios: ≥ 1/100: disnea; ≥ 1/1000 y < 1/100: tos, faringitis, neumonía, rinitis, catarro de vías aéreas superiores, neumonía aspirativa, distress, < 1/1000: embolia pulmonar.
Dermatológicos: ≥ 1/1000 y < 1/100: prurito, piel seca, rash, úlceras, sudoración, fotosensibilidad, alopecia, urticaria, edema facial.
Genitourinarios: ≥ 1/1000 y < 1/100: vaginitis, dismenorrea, incontinencia urinaria, retención urinaria, poliuria, nocturia.
Órganos de los sentidos: ≥ 1/1000 y < 1/100: conjuntivitis, otalgia, visión borrosa, fotofobia, diplopía.
Sistema reproductivo: ≥ 1/1000 y < 1/100: disfunción eréctil, amenorrea, mastalgias; < 1/1000: priapismo, galactorrea, ginecomastia.
Sistema hepatobiliar: ≥ 1/1000 y < 1/100: colecistitis, colelitiasis; < 1/1000: hepatitis, ictericia.
Si bien la incidencia de síntomas extrapiramidales ha sido similar a la observada con placebo, se evidenció una mayor incidencia acatisia con aripiprazol.
Aripiprazol puede acortar el intervalo QT en el electrocardiograma.
No se han informado alteraciones en los parámetros de laboratorio más frecuentes.
Las reacciones adversas mas comunes en pacientes adultos en los ensayos clínicos (>=10%) fueron nauseas, vómitos, constipación, cefalea, mareos, acatisia, ansiedad, insomnio e inquietud.
Las reacciones adversas mas comunes en los ensayos clínicos de pacientes pediátricos (>=10%) fueron somnolencia, cefalea, vómitos, trastornos extrapiramidales, fatiga, incremento del apetito, insomnio, náuseas, nasofaringitis, e incremento de peso.
Aripiprazol ha sido evaluado en su seguridad en 13.543 pacientes que participaron en estudios clínicos de múltiples dosis en esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de depresión mayor, demencia de tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y alcoholismo y que han tenido aproximadamente 7619 paciente/ años de exposición al aripiprazol oral. Un total de 3390 pacientes fueron tratados con aripiprazol por al menos 180 días y

1933 pacientes fueron tratados con aripiprazol oral con por lo menos 1 año de exposición.
El aripiprazol ha sido evaluado en su seguridad en 920 pacientes con edades de 6 a 17 años, que participaron en estudios clínicos de múltiples dosis en esquizofrenia, manía bipolar, o trastorno autístico y que tuvieron aproximadamente 517 paciente / años de exposición oral al aripiprazol. Un total de 465 pacientes pediátricos fueron tratados con aripiprazol oral por lo menos por 180 días y 117 pacientes pediátricos fueron tratados con aripiprazol oral por lo menos durante 1 año de exposición.
Los efectos adversos más comúnmente observados (incidencia >=5% y por lo menos el doble que con placebo) fueron:
- Pacientes adultos con esquizofrenia: acatisia. En estos pacientes hubo poca diferencia en la incidencia de descontinuación del tratamiento debido a efectos adversos al comparar los pacientes tratados con aripiprazol (incidencia 7%) y los tratados con placebo (9%).
- Pacientes adultos (monoterapia) con manía bipolar: acatisia, sedación, inquietud, temblor y trastorno extrapiramidal. En estos pacientes hubo poca diferencia en la incidencia de descontinuación del tratamiento debido a efectos adversos al comparar los pacientes tratados con aripiprazol (incidencia 11%) y los tratados con placebo (9%).
- Pacientes adultos (terapia adyuvante con litio o valproato) con manía bipolar: acatisia, insomnio, y trastorno extrapiramidal.
- Pacientes pediátricos (10 a 17 años) con manía bipolar: somnolencia, trastorno extrapiramidal, fatiga, náuseas, acatisia, visión borrosa, hipersecreción salivar y mareos. La incidencia de descontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes pediátricos (13 a 17 años) fue de 5% para el grupo tratado con aripiprazol y de 2% para el grupo placebo.
- Pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (tratamiento adyuvante a terapia con antidepresivos): acatisia, inquietud, insomnio, constipación, fatiga y visión borrosa. En estos pacientes hubo poca diferencia en la incidencia de descontinuación del tratamiento debido a efectos adversos al comparar los pacientes tratados con aripiprazol (incidencia 6%) y los tratados con placebo (2%).
Reacciones Adversas relacionadas a la dosis
Esquizofrenia
La relación dosis/respuesta en relación con la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fueron evaluados en estudios en pacientes adultos con esquizofrenia comparando varias dosis fijas (2 mg/d, 5 mg/d, 10 mg/d, 15 mg/d, 20 mg/d, y 30 mg/d) de aripiprazol oral o placebo. El único efecto adverso con una posible relación dosis respuesta fue la somnolencia, mas evidente con la dosis de 30 mg [incluyendo sedación]; (incidencia para placebo, 7.1%; 10 mg, 8.5%; 15 mg, 8.7%; 20 mg, 7.5%; 30 mg, 12.6%).
En pacientes pediátricos (13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, tres reacciones adversas comunes parecen tener una posible relación dosis respuesta: trastornos extrapiramidales (incidencia para placebo, 5.0%; 10 mg, 13.0%; 30 mg, 21.6%); somnolencia (incidencia para placebo, 6.0%; 10 mg, 11.0%; 30 mg, 21.6%); y temblor (incidencia para placebo, 2.0%; 10 mg, 2.0%; 30 mg, 11.8%
Manía Bipolar
En el estudio de pacientes pediátricos (10 a 17 años de edad) con manía bipolar, cuatro reacciones adversas comunes tuvieron una posible relación dosis respuesta a 4 semanas: trastornos extrapiramidales (incidencia para placebo, 3.1%; 10 mg, 12.2%; 30 mg, 27.3%); somnolencia (incidencia para placebo, 3.1%; 10 mg, 19.4%; 30 mg, 26.3%); acatisia (incidencia para placebo, 2.1%, 10 mg, 8.2%; 30 mg, 11.1%); e hipersecreción salivar (incidencia para placebo, 0%; 10 mg, 3.1%; 30 mg, 8.1%.
Síntomas extrapiramidales (SEP)
En estudios a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia en adultos, la incidencia de eventos reportados de SEP, excluyendo eventos relacionados con acatisia, en pacientes tratados con aripiprazol fue del 13% vs. 12% para placebo; y la incidencia eventos relacionados a acatisia para pacientes tratados con aripiprazol fue de 8% vs. 4% para placebo.
En estudios a corto plazo, controlados con placebo sobre esquizofrenia en pacientes pediátricos (13 a 17 años), la incidencia de eventos reportados relacionados a SEP, excluyendo eventos relacionados a acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue 25% vs. 7% para placebo; y la incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue 9% vs. 6% para placebo.
En estudios a corto plazo, controlados con placebo en Manía Bipolar en adultos, la incidencia de eventos reportados relacionados a SEP, excluyendo eventos relacionados a acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue de 15% vs. 8% para placebo y la incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue de 15% vs. 4% para placebo.
En estudios a corto plazo, controlados con placebo sobre esquizofrenia en pacientes pediátricos (13 a 17 años), la incidencia de eventos reportados relacionados a SEP, excluyendo eventos relacionados a acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol fue del 26% vs. 5% para placebo y la incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes tratados con aripiprazol fue de10% vs. 2% para placebo.
En estudios a corto plazo, controlados con placebo en síndrome depresivo mayor, la incidencia de eventos reportados relacionados a SEP, excluyendo eventos relacionados a acatisia, para pacientes tratados con aripiprazol como tratamiento adyuvante fue del 8% vs. 5% para pacientes tratados con placebo como tratamiento adyuvante; y la incidencia de eventos relacionados con acatisia en pacientes tratados para pacientes tratados con aripiprazol como tratamiento adyuvante fue del fue de 25% vs. 4% para pacientes tratados con placebo como tratamiento adyuvante.
Anormalidades en las pruebas de laboratorio
Una comparación entre grupos por 3 a 6 semanas, en estudios controlados con placebo en adultos o 4 a 6 semanas, estudios controlados con placebo en pacientes pediátricos (10 a 17 años) no revelaron diferencias médicamente importantes entre los grupos con aripiprazol y placebo. En estudios de 6 semanas de pacientes tratados con aripiprazol como terapia adyuvante para síndrome depresivo mayor, no hubo

diferencias clínicamente importantes con los pacientes tratados con placebo como adyuvante en la media del cambio con respecto al basal en las determinaciones de prolactina, glucosa en ayunas, HDL, LDL, y colesterol total. La mediana del % de cambio con respecto al basal en triglicéridos fue de 5% para la adyuvante con aripiprazol vs. 0% par la terapia adyuvante con placebo. En un estudio a largo plazo (26 semanas), controlado con placebo no hubo diferencias médicamente importantes entre los pacientes tratados con aripiprazol o placebo en la media de cambio con respecto al basal en las determinaciones de prolactina, glucosa de ayunas, triglicéridos, HDL, LDL, o colesterol total.
Ganancia de Peso
En los estudios de 4 a 6 semanas en adultos con esquizofrenia, hubo una ligera diferencia en el peso promedio entre los pacientes con aripiprazol y placebo (+0.7 kg vs. -0.05 kg, respectivamente) y también una diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron criterio de ganancia de peso de ≥7% del peso corporal [aripiprazol (8%) comparado con placebo (3%)]. En un estudio a 6 semanas en pacientes pediátricos (13 a 17 años) con esquizofrenia, hubo una ligera diferencia en la ganancia media de peso entre los pacientes con aripiprazol y placebo (+0.13 kg vs. -0.83 kg, respectivamente) y también una diferencian en la proporción de paciente que alcanzaron criterio de ganancia de peso de ≥7% de peso corporal [aripiprazol (5%) comparado con placebo (1%)]. En un estudio de 3 semanas en adultos con manía, el promedio de ganancia de peso en pacientes tratados con aripiprazol o placebo fue 0.0 kg vs. -0.2 kg, respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzaron el criterio de ganancia de peso de ≥7% del peso corporal fue del 3% con aripiprazol (3%) comparado con 2% con placebo.

Sobredosificación
Se ha comunicado un caso de sobredosis con 180 mg de aripiprazol que solamente presentó vómitos y somnolencia. En otros casos informados no se han observado alteraciones en los signos vitales, parámetros de laboratorio o electrocardiograma. No existe tratamiento específico, por lo cual se efectuará la administración de carbón activado en las primeras horas, y medidas generales de sostén que incluirán el monitoreo cardíaco. La hemodiálisis no es de utilidad debido a la alta tasa de ligadura proteica de la droga y su metabolito principal.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación
LEMIDAL 5: envases con 30 comprimidos.
LEMIDAL 10 – LEMIDAL 15: envases con 30 comprimidos recubiertos.
Fecha de última revisión: febrero de 2014

Forma de conservación
- Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 53.792
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-2277-01 / D2599 / Act.03/2014

CASASCO