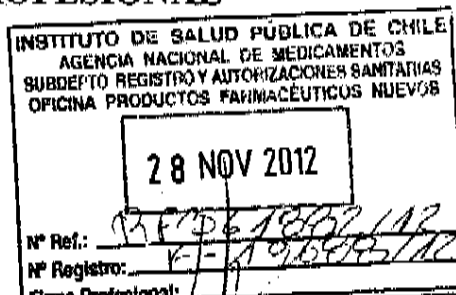




FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg



COMPOSICION:

Cada comprimido de 1,0 mg contiene:

Iloperidona 1,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante D y C amarillo N° 10 laca aluminica.

Cada comprimido de 2,0 mg contiene:

Iloperidona 2,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante D y C amarillo N° 10 laca aluminica.

Cada comprimido de 4,0 mg contiene:

Iloperidona 4,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, laurilsulfato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante FD y C rojo N° 40 laca aluminica, colorante FD y C azul N° 1 laca aluminica y colorante D y C amarillo N° 10 laca aluminica.

Cada comprimido de 6,0 mg contiene:

Iloperidona 6,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante FD y C amarillo N° 5 laca aluminica, colorante FD y C rojo N° 40 laca aluminica.

Cada comprimido de 8,0 mg contiene:

Iloperidona 8,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante FD y C amarillo N° 6 laca aluminica, colorante FD y C rojo N° 40 laca aluminica.

Cada comprimido de 10,0 mg contiene:

Iloperidona 10,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante FD y C rojo N° 40 laca aluminica, colorante FD y C azul N° 1 laca aluminica.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

Cada comprimido de 12,0 mg contiene:

Iloperidona 12,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, lauril sulfato de sodio, povidona K-30, estearato de magnesio, colorante FD y C rojo N° 40 laca aluminica.

FARMACOLOGIA:

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de iloperidona, al igual que otros medicamentos que tienen eficacia en la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se propone que la eficacia de iloperidona es mediada a través de una combinación del antagonismo de los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y de los receptores de serotonina tipo 2 ($5-HT_2$).

Farmacodinamia

Iloperidona exhibe alta afinidad de unión a los receptores de serotonina $5-HT_{2A}$ y a los receptores de dopamina D_2 y D_3 (valores de K_i de 5,6; 6,3 y 7,1 nM, respectivamente). Iloperidona tiene moderada afinidad por los receptores de dopamina D_4 , serotonina $5-HT_6$ y $5-HT_7$, y por los receptores de norepinefrina $NE_{\alpha 1}$ (valores de K_i , de 25, 43, 22 y 36 nM, respectivamente) y baja afinidad por los receptores de serotonina $5-HT_{1A}$, de dopamina D_1 y de histamina H_1 (valores de K_i de 168, 216 y 473 nM respectivamente). Iloperidona no tiene una afinidad apreciable para los receptores colinérgicos muscarínicos ($K_i > 1000$ nM). Las funciones de iloperidona es como un antagonista de los receptores de dopamina D_2 , D_3 , de serotonina $5-HT_{1A}$ y de los receptores de norepinefrina α_1/α_{2C} . La afinidad del metabolito P88 de iloperidona es generalmente igual o menor que la del compuesto original. En contraste, el metabolito P95 sólo muestra afinidad por los receptores $5-HT_{2A}$ (valor de K_i de 3,91) y por $NE_{\alpha 1A}$, $NE_{\alpha 1B}$, $NE_{\alpha 1D}$ y $NE_{\alpha 2C}$ (valores de K_i de 4,7; 2,7; 8,8 y 4,7 nM, respectivamente).

FARMACOCINETICA:

La eliminación promedio observada para las vidas medias de iloperidona y los metabolizadores rápidos (EM) de CYP2D6, P88 y P95, son 18, 26 y 23 horas respectivamente y en los metabolizadores lentos (PM) son 33, 37 y 31 horas, respectivamente. Las concentraciones en estado estable se alcanzan a los 3 - 4 días de tratamiento. La acumulación de iloperidona es predecible a partir de una farmacocinética de dosis única. La eliminación de iloperidona es principalmente a través del metabolismo hepático que involucra a dos isoenzimas del citocromo P450, CYP2D6 y CYP3A4.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

Absorción: Iloperidona se absorbe bien después de la administración de un comprimido por vía oral, el peak plasmático se alcanza dentro de 2 a 4 horas, mientras que la biodisponibilidad relativa de la formulación en comprimidos comparada con la solución oral es del 96%. La administración de iloperidona con una comida estándar rica en grasas no afectó significativamente la C_{max} o el AUC de iloperidona, P88 o P95, pero retrasó el T_{max} en 1 hora para iloperidona, en 2 horas para P88 y en seis horas para P95. Iloperidona se puede administrar independientemente de las comidas.

Distribución: Iloperidona tiene un clearance aparente (aclaramiento/biodisponibilidad) de 47 a 102 L/h, con un volumen aparente de distribución de 1340 a 2800 L. A concentraciones terapéuticas, iloperidona y sus metabolitos son aproximadamente unidos en un 95% a las proteínas del suero.

Metabolismo y eliminación: Iloperidona se metaboliza principalmente por tres vías de biotransformación: reducción de carbonilo, hidroxilación (mediado por CYP2D6) y O-desmetilación (mediado por el CYP3A4). Hay dos metabolitos de iloperidona predominante, P95 y P88. El metabolito de iloperidona P95 representa el 47,9% de la AUC de iloperidona y sus metabolitos en plasma en estado estacionario para metabolizadores rápidos (EM) y el 25% de los metabolizadores lentos (PM). El metabolito activo P88 representa el 19,5% y 34,0% de la exposición total en plasma en EM y PM, respectivamente.

Aproximadamente el 7-10% de los caucásicos y un 3-8% de afro-americanos no tienen la capacidad para metabolizar sustratos CYP2D6 y se clasifican en metabolizadores lentos (PM), mientras que el resto son metabolizadores intermedios, rápidos o ultrarrápidos. La administración concomitante de iloperidona con inhibidores fuertes del CYP2D6 como fluoxetina resulta en un aumento de 2,3 veces la exposición de iloperidona en plasma, por lo tanto, se debe administrar la mitad de la dosis de iloperidona.

Del mismo modo, los metabolizadores lentos (MP) de CYP2D6 tienen una mayor exposición a iloperidona comparado con los metabolizadores lentos, por lo cual los MP deben recibir una dosis reducida a la mitad.

La mayor parte de la sustancia radiactiva se recuperó en la orina, 58,2% en metabolizadores rápidos y 45,1% en metabolizadores lentos y con una recuperación en las heces del 19,9% en metabolizadores rápidos (EM) y un 22,1% en metabolizadores lentos (PM).

Interacción del transportador: iloperidona y P88 no son sustratos de la glicoproteína-P (P-gp) e iloperidona es un débil inhibidor de la P-gp.

INDICACIONES:

Iloperidona está indicada para el tratamiento en adultos con esquizofrenia.



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

POSOLOGIA:

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

- **Dosis adultos:** La dosis inicial recomendada para los comprimidos de iloperidona es de 1 mg dos veces al día en el día 1. La dosis debe ajustarse lentamente para evitar la hipotensión ortostática debido a sus propiedades de bloqueo alfa-adrenérgico. La titulación recomendada es de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg dos veces al día los días 2, 3, 4, 5, 6 y 7, respectivamente, para llegar a una dosis de mantención de 6 a 12 mg dos veces al día.

La eficacia de iloperidona se demostró en un rango de dosis de 6 a 12 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada es de 12 mg dos veces al día (24 mg/día). Dosis superiores a 24 mg/día de iloperidona no han sido evaluadas. La eficacia del uso de iloperidona por más de 6 semanas no se ha estudiado.

Observación: Los médicos deben tener en cuenta el hecho de que los pacientes deben ser evaluados con una dosis efectiva de iloperidona. Así, el control de los síntomas puede retrasarse durante la primera y segunda semana de tratamiento en comparación con otros medicamentos antipsicóticos que no requieren titulación. Los médicos deben estar conscientes de que algunos efectos adversos asociados con el uso de iloperidona están relacionados con la dosis.

- **Dosis en pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- **Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:** No se recomienda el uso de iloperidona en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Dosis en pacientes geriátricos:** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.
- **Dosis en pacientes pediátricos:** La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes pediátricos y adolescentes.

Ajuste de la dosis de iloperidona al administrarla junto a otras terapias:

- **Uso concomitante con inhibidores de CYP2D6:** la dosis de iloperidona debe ser reducida a la mitad cuando se administra de forma concomitante con inhibidores



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

potentes del CYP2D6, como por ej. fluoxetina o paroxetina. Cuando la terapia del inhibidor CYP2D6 es suspendida, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa.

- **Uso concomitante con inhibidores del CYP3A4:** La dosis de iloperidona debe reducirse a la mitad cuando se administra en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, como por ej. ketoconazol o claritromicina. Cuando la terapia del inhibidor CYP3A4 es suspendida, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa.
- **Uso en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6:** La dosis de iloperidona debe ser reducida a la mitad en los pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Tratamiento de Mantenimiento Aunque no existe una evidencia disponible que determine el tiempo que debe mantenerse el paciente en tratamiento con iloperidona, por lo general, se recomienda que los pacientes que respondieron al tratamiento, continúen más allá de la respuesta aguda. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Reinicio del tratamiento en pacientes que discontinuaron previamente la terapia: Aunque no hay datos específicos acerca del re-inicio del tratamiento, se recomienda que el programa de titulación inicial sea utilizado cuando los pacientes hayan tenido un intervalo de más de 3 días sin tratamiento.

Cambio de terapia a partir de otros antipsicóticos: No hay datos específicos acerca del cambio de terapia a partir de otros tratamientos antipsicóticos a iloperidona o sobre el uso concomitante de iloperidona con otros antipsicóticos. A pesar de que la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, la interrupción más gradual de dicho tratamiento puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición de la administración de ambos antipsicóticos debe ser minimizado.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a iloperidona o a cualquiera de los componentes de la formulación.



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Embarazo:** A pesar que iloperidona causó toxicidad en el desarrollo, no fue teratogénico en ratas y conejos.
No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Iloperidona debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.
En general, los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos, durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastorno de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en intensidad, mientras que en algunos casos los síntomas han sido auto-limitados, en otros casos, los recién nacidos han requerido el apoyo de la unidad de cuidados intensivos y una hospitalización prolongada.
- **Lactancia:** Iloperidona ha sido excretada en la leche de las ratas durante la lactancia. Se desconoce si iloperidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se recomienda que las mujeres que reciben iloperidona no den de mamar.
- **Pacientes geriátricos:** Los estudios clínicos de iloperidona en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes adultos más jóvenes.
Los estudios en pacientes ancianos con psicosis asociada con la enfermedad de Alzheimer han sugerido que puede haber un perfil diferente de tolerancia (es decir, aumento del riesgo de mortalidad y eventos cerebrovasculares incluyendo ictus) en esta población comparada con pacientes más jóvenes con esquizofrenia. La seguridad y eficacia de iloperidona en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer no ha sido establecida. Si el médico decide tratar a estos pacientes con iloperidona, se debe realizar vigilancia.
- **Pacientes pediátricos y adolescentes:** La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos y adolescentes no han sido establecidas.
- **Pacientes con insuficiencia renal:** Debido a que iloperidona es altamente metabolizada, menos de 1% del fármaco se excreta inalterado, es poco probable que la insuficiencia renal por sí solo tenga un impacto significativo sobre la farmacocinética de iloperidona. La insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) tuvo un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de iloperidona (en una dosis única de 3 mg) y de sus metabolitos P88 y P95 en cualquiera de los tres analitos medidos. El AUC_{0-∞} se incrementó en un 24%, disminuyó un 6% y aumentó en un 52% para iloperidona, metabolito P88 y metabolito P95, respectivamente, en



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

pacientes con insuficiencia renal.

- **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Iloperidona no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Aumento del riesgo de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. El análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que toman fármacos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte comparado con los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco fue alrededor de 4,5%, comparado 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). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia. Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. Iloperidona no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
- **Prolongación del intervalo QT:** En un estudio abierto del intervalo QTc en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (n = 160), iloperidona se asoció con una prolongación del intervalo QTc, de 9 milisegundos en una dosis de 12 mg de iloperidona dos veces al día. El efecto de iloperidona en el intervalo QT fue aumentada por la presencia de inhibidores metabólicos de CYP450 2D6 y 3A4 (paroxetina 20 mg una vez al día y ketoconazol 200 mg dos veces al día, respectivamente). En condiciones de inhibición del metabolismo de los 2D6 y 3A4, iloperidona 12 mg dos veces al día se asoció con un aumento QTcF promedio desde el inicio de unos 19 ms. No se observaron casos de torsade de pointes u otras arritmias cardíacas graves durante el desarrollo clínico de pre-comercialización. Debe evitarse el uso de iloperidona en combinación con otros fármacos que prolonguen el intervalo QTc como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo quinidina, procainamida) o antiarrítmicos de la clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol), medicamentos antiarrítmicos, medicamentos antipsicóticos (por ejemplo ziprasidona, clorpromazina, lioridazina), medicamentos antibióticos (por ejemplo, gatifloxacino, moxifloxacino), o cualquier otra clase de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona). Iloperidona también



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 3670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

debe evitarse en pacientes con síndrome QT largo congénito y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo (1) bradicardia; (2) hipokalemia o hipomagnesemia, (3) uso concomitante de otras drogas que prolongan el intervalo QTc, y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT (5) infarto agudo de miocardio reciente y/o (6) insuficiencia cardíaca descompensada.

Se recomienda precaución cuando se prescriba iloperidona con medicamentos que inhiben el metabolismo de iloperidona.

Se recomienda que los pacientes que están siendo considerados para el tratamiento de iloperidona que están en riesgo de alteraciones electrolíticas significativas de potasio en suero de referencia y las mediciones de magnesio con un seguimiento periódico. Hipokalemia (y/o hipomagnesemia) puede aumentar el riesgo de prolongación del QT y arritmia. Iloperidona debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular importante, por ejemplo, prolongación del intervalo QT, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmia cardíaca. Iloperidona se debe interrumpir en los pacientes que se encuentran a ser persistentes mediciones QTc > 500 ms.

Si los pacientes que consumen iloperidona experimentan síntomas que puedan indicar la aparición de arritmias cardíacas, por ejemplo, marcos, palpitaciones o desmayos, el médico debe iniciar una evaluación adicional, incluyendo un monitoreo cardíaco.

- **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM):** Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatal, conocido como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), asociado a la administración de medicamentos antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM incluyen hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado (incluyendo signos catatónicos) y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir valores elevados de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. En la búsqueda de un diagnóstico, es importante excluir aquellos casos en los cuales la manifestación clínica incluye, tanto una enfermedad médica seria (por ej., neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales no-tratados o tratados inadecuadamente (SEP). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, accesos de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo de este síndrome debe incluir: 1) discontinuación inmediata del medicamento antipsicótico y de otros medicamentos no esenciales para el tratamiento concomitante;



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para el cual exista una terapia específica. No hay un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específico para el SNM.

Si un paciente requiere un tratamiento antipsicótico después de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción de la terapia medicamentosa debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se han reportado recurrencias del SNM.

- **Discinesia tardía:** Se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara, potencialmente irreversible, en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos. Aunque la prevalencia de este síndrome parece ser más alta entre los pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres ancianas, es imposible predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué paciente es más propenso a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial de provocar discinesia tardía.

Se piensa que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible aumenta, a medida que la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos aumentan. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque en menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas.

No hay un tratamiento específico para manejar casos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico se suspende. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico por sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, de ese modo, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome.

De acuerdo a estas consideraciones, la iloperidona debe ser prescrita de la forma que sea más factible minimizar la ocurrencia de discinesia tardía. Generalmente, el tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado para pacientes que sufren una enfermedad crónica que (1) responderán con seguridad a los medicamentos antipsicóticos, (2) se caracterice porque los tratamientos alternativos, equivalentemente eficaces, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren un tratamiento crónico, se debe recurrir a la dosis más baja y a la menor duración del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento se debe re-evaluar periódicamente.

Si los signos y síntomas de discinesia tardía aparecen en un paciente que toma iloperidona, se debe considerar la discontinuación del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento con iloperidona, a pesar de la presencia del síndrome.



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

- **Cambios metabólicos:** Los antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular / cerebrovascular. Estos cambios metabólicos son la hiperglicemia, la dislipidemia y el aumento de peso corporal. Si bien todos los fármacos antipsicóticos atípicos han demostrado que producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento de esta categoría tiene su propio perfil de riesgo específico.

* **Hiperglicemia y Diabetes Mellitus:** Se ha informado hiperglicemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos como iloperidona. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las alteraciones de la glucosa es complicada por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores, no se conoce completamente la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con hiperglicemia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento emergente del riesgo del tratamiento relacionados con la hiperglicemia. Debido a que iloperidona no se comercializaba al momento en que se realizaron los estudios, no se sabe si la iloperidona se asocia con este aumento de riesgo.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que se inician con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por 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 en forma periódica durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglicemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglicemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en ayunas. En algunos casos, la hiperglicemia se resolvió cuando el antipsicótico atípico fue interrumpido, sin embargo, algunos pacientes requieren la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del fármaco causal.

* **Dislipidemia:** Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

* **Aumento de Peso:** Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda la vigilancia clínica de peso. Los pacientes que reciben iloperidona deberán someterse a controles regulares de peso. En general, en todos los estudios a corto y largo plazo el cambio promedio desde el inicio al final del estudio fue de 2,1 kg.

- **Convulsiones:** Al igual que con otros antipsicóticos, iloperidona debe utilizarse con



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia tipo Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más frecuentes en pacientes mayores de 65 años.

- **Síncope e Hipotensión ortostática:** Iloperidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y síncope. Esto refleja sus propiedades de antagonista adrenérgico α_1 .

Iloperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto al miocardio, isquemia o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El monitoreo de signos vitales ortostáticos debe ser considerado en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

- **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:** En los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización con antipsicóticos, se han reportado temporalmente eventos de leucopenia/ neutropenia. También se ha reportado agranulocitosis (incluyendo casos fatales).

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (leucocitos) (WBC) y la historia de medicamentos que inducen leucopenia/neutropenia. Los pacientes con una baja preexistente del WBC o una historia de medicamentos que inducen leucopenia/ neutropenia deben vigilar con frecuencia, durante los primeros meses de terapia, el conteo sanguíneo completo (CBC) y ante la ausencia de otros factores causales, deben discontinuar el tratamiento con iloperidona a la primera señal de disminución del recuento de glóbulos blancos.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados en caso de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados de inmediato si presentan algún síntoma o signo. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben discontinuar el uso de iloperidona y monitorear el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

- **Hiperprolactinemia:** Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D_2 , iloperidona eleva los niveles de prolactina.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en reducción de la secreción pituitaria de gonadotrofinas. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva por alteración de la esteroidogénesis gonadal, tanto en pacientes masculinos como femeninos.

Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido reportados con la elevación de compuestos de prolactina. Desde hace mucho tiempo la hiperprolactinemia cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

ósea tanto en pacientes mujeres como en hombres.

Experimentos de cultivo de tejidos in vitro indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de prolactina, un factor de importancia potencial si la prescripción de estos medicamentos se contempla en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Cambios proliferativos en la glándula mamaria y aumentos de la prolactina sérica se observaron en los ratones y las ratas tratadas con iloperidona. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de medicamentos y la tumorigénesis en humanos, la evidencia disponible se considera demasiado limitada para ser concluyente en este momento.

- **Regulación de la temperatura corporal:** Se ha atribuido a los antipsicóticos una alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. Se recomienda una atención adecuada cuando se prescriba iloperidona en aquellos 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 que sean susceptibles de sufrir deshidratación.
- **Disfagia:** La alteración de la motilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas al uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Iloperidona y otros medicamentos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.
- **Suicidio:** La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo debe acompañarse de una estrecha supervisión. Las recetas de iloperidona deben ser por la menor cantidad de comprimidos consecuentes con un buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.
- **Priapismo:** Se ha informado que los medicamentos con bloqueo alfa-adrenérgico inducen priapismo. Durante el periodo de pre-comercialización se informaron de 3 casos de priapismo con iloperidona. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.
- **Daño potencial cognitivo y motor:** Iloperidona, al igual que otros antipsicóticos, tiene el potencial de afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. Se informó somnolencia (incluida la sedación) en los pacientes tratados con iloperidona. Los pacientes deben ser advertidos acerca de la realización de actividades que requieran alerta mental, tales como manejar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo, hasta que estén seguros de que la terapia con iloperidona no los afecta negativamente.



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor al 2% entre los pacientes tratados con iloperidona y más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo son: Artralgia, fatiga, rigidez musculoesquelética, aumento de peso, taquicardia, visión borrosa, náuseas, sequedad bucal, diarrea, molestia abdominal, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio alto, mareos, somnolencia, trastornos extrapiramidales, temblor, letargia, trastornos de la eyaculación, congestión nasal, disnea, rash, hipotensión ortostática e hipotensión.

Las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia mayor al 5% en los pacientes tratados con iloperidona y el doble que en los tratados con placebo son: mareos, sequedad bucal, fatiga, congestión nasal, somnolencia, taquicardia, hipotensión ortostática y aumento de peso.

Los síntomas extrapiramidales presentados en los estudios clínicos son: acatisia, bradicinesia, discinesia, distonía, parkinsonismo y temblor.

Otras reacciones presentadas durante la evaluación de pre-comercialización de iloperidona: A continuación se presenta una tabla con las reacciones adversas presentes en pacientes tratados con dosis múltiples de iloperidona. Se incluyen todas las reacciones notificadas, salvo las mencionadas anteriormente.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		anemia, anemia por deficiencia de hierro.	leucopenia
Trastornos cardíacos	palpitaciones		arritmia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, insuficiencia cardíaca (incluye congestiva y aguda)
Trastornos de la audición (oído y laberinto)		vértigo, tinnitus	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	
Trastornos oculares	conjuntivitis (incluida la	ojos secos, blefaritis, edema de los párpados, hinchazón ocular, opa-	



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

	alérgica)	edad lenticular, cataratas, hipere- mia (incluye conjuntival).	
Trastornos gastrointestinales		gastritis, hipersecreción de saliva, incontinencia fecal, úlceras buca- les.	Estomatitis aftosa, úlce- ra duodenal, hernia al hiato, hiperclorhidria, úlceras labial, reflujo esofágico, estomatitis.
Trastornos hepatobiliares		colecistitis	
Investigaciones	disminución de peso	disminución de la hemoglobina, aumento recuento de neutrófilos, disminución del hematocrito.	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		aumento del apetito, deshidrata- ción, hipocalcemia, retención de líquido.	
Trastornos musculoes- quelético y del tejido conjuntivo	mialgia, espasmos musculares		tortícolis
Trastornos del sistema nervioso		parestesia, hiperactividad psico- motora, agitación, amnesia, nistagmo	síndrome de piernas inquietas
Trastornos psiquiátricos	inquietud, agresividad, delirio.	hostilidad, disminución de la libi- do, paranoia, anorgasmia, confu- sión, manía, catatonía, cambios de humor, ataques de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, polidipsia psicogénica, trastorno del control de impulso, depresión mayor.	
Trastornos renales y urinarios:	incontinen- cia urinaria	disuria, polaquiuria, enuresis, nefrolitiasis,	retención urinaria, insu- ficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	disfunción eréctil.	dolor testicular, amenorrea, dolor en las mamas.	menstruación irregular, ginecomastia, menorra- gia, metrorragia, hemo- rragia post-menopáusi- ca, prostatitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		epistaxis, asma, rinorrea, conges- tión nasal, sequedad nasal.	sequedad de garganta, síndrome de apnea del sueño, disnea de esfuer- zo.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		edema (general, con hinchazón o debido a enfermedad cardíaca), dificultad para caminar, sed	hipertermia



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

Experiencia post-comercialización: Se ha notificado eyaculación retrógrada durante el uso de iloperidona en forma posterior a su aprobación.

INTERACCIONES:

Dados los efectos primarios del SNC, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros fármacos de acción central y con alcohol. Debido al antagonismo del receptor adrenérgico α_1 , iloperidona tiene el potencial para aumentar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.

Fármacos potenciales que afectan a la iloperidona

Iloperidona no es un sustrato enzimático para CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1. Esto sugiere que la interacción de iloperidona con inhibidores o inductores de estas enzimas u otros factores, como el tabaquismo, es poco probable.

CYP3A4 y CYP2D6 son responsables del metabolismo iloperidona. Los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol) o del CYP2D6 (por ejemplo fluoxetina, paroxetina) pueden inhibir la eliminación iloperidona y causar un aumento en el nivel sanguíneo.

- **Ketoconazol:** La administración concomitante de ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 4 días), un potente inhibidor de CYP3A4, con una dosis única de 3 mg de iloperidona a 19 voluntarios sanos, de edades entre 18 - 45 años, aumentó el AUC de iloperidona y de sus metabolitos P88 y P95 en un 57%, 55% y 35%, respectivamente. La dosis de iloperidona debe reducirse aproximadamente a la mitad cuando se administra con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo itraconazol). Inhibidores más débiles (por ejemplo eritromicina, jugo de pomelo) no han sido estudiados. Cuando se suspende el inhibidor CYP3A4 de la terapia de combinación, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa.
- **Fluoxetina:** La administración concomitante de fluoxetina (20 mg dos veces al día durante 21 días), un potente inhibidor de CYP2D6, con una dosis única de 3 mg de iloperidona dada a 23 voluntarios sanos, de edades entre 29 - 44 años, los cuales fueron clasificados como metabolizadores rápidos de CYP2D6, aumentó el AUC de iloperidona y su metabolito P88 en alrededor de 2.- 3 veces y disminuyó el AUC del metabolito P95 a la mitad. La dosis de iloperidona debería ser reducida a la mitad cuando se administra con fluoxetina. Cuando se suspende la fluoxetina de la terapia de combinación, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa. Se espera que otros inhibidores potentes del CYP2D6 tengan efectos similares, por lo cual es necesario reducir a la dosis adecuada. Cuando el inhibidor CYP2D6 es suspendido de la terapia de combinación, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa.



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

- **Paroxetina:** La administración concomitante de paroxetina (20 mg/día durante 5-8 días), un potente inhibidor de CYP2D6, con dosis múltiples de iloperidona (8 o 12 mg dos veces al día) en pacientes con esquizofrenia entre 18 - 65 años de edad resultó en un aumento de la concentración promedio del peak del estado estacionario de iloperidona y su metabolito P88, en alrededor de 1,6 veces y disminuyó a la mitad la concentración promedio del peak del estado estacionario del metabolito P95. La dosis de iloperidona debe ser reducida a la mitad cuando se administra con paroxetina. Cuando se elimina la paroxetina de la terapia de combinación, la dosis de iloperidona debe ser aumentada a la dosis previa. Se espera que otros inhibidores potentes del CYP2D6 tengan efectos similares, por lo cual sería necesario reducir a la dosis adecuada. Cuando el inhibidor CYP2D6 es suspendido de la terapia de combinación, la dosis de iloperidona debe ser aumentar a la dosis previa.
- **Paroxetina y Ketoconazol:** La administración concomitante de paroxetina (20 mg una vez al día durante 10 días), un inhibidor del CYP2D6 y ketoconazol (200 mg dos veces al día) con dosis múltiples de iloperidona (8 o 12 mg dos veces al día) en pacientes con esquizofrenia de edad entre 18 - 65 años resultó en un aumento de 1,4 veces la concentración en el estado de equilibrio de iloperidona y su metabolito P88 y una disminución de 1,4 veces del metabolito P95 en presencia de paroxetina. Administrar iloperidona con inhibidores de ambas vías metabólicas no aumenta el efecto inhibitor de cualquiera de ellos por separado. Por lo tanto, la dosis de iloperidona debe reducirse aproximadamente a la mitad si se administra de forma concomitante con un inhibidor de las enzimas CYP2D6 como con un inhibidor de las enzimas CYP3A4.

Potencial de iloperidona para afectar a otros fármacos.

Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos mostraron que iloperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2E1. Por otra parte, estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos mostraron que iloperidona no tiene propiedades de inductor enzimático, específicamente para las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5.

- **Dextrometorfano:** Un estudio en voluntarios sanos mostró que los cambios en la farmacocinética del dextrometorfano (dosis de 80 mg), cuando se co-administró junto a una dosis de 3 mg de iloperidona dio como resultado un aumento del 17% en la exposición total y un incremento del 26% en la C_{max} de dextrometorfano. Por lo tanto, una interacción entre iloperidona y otros sustratos del CYP2D6 es poco probable.
- **Fluoxetina:** Una dosis única de 3 mg de iloperidona no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la fluoxetina (20 mg dos veces al día).



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Iloperidona no se debe utilizar con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

SOBREDOSIS:

Experiencia Humana

Durante los estudios previos a la comercialización, se documentó en ocho pacientes, la sobredosis accidental o intencional con dosis de iloperidona entre 48 a 576 mg en una sola toma y 292 mg tomados durante un período de tres días. No se reportaron muertes en estos casos. La mayor cantidad ingerida como dosis única de iloperidona fue 576 mg, no se observaron efectos físicos adversos para este paciente. Otra dosis alta ingerida como dosis única de iloperidona fue 438 mg durante cuatro días, para este paciente se registraron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 507 ms sin secuelas cardíacas. Este paciente reanudó el tratamiento con iloperidona por un período adicional de 11 meses. En general, los signos y síntomas fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de iloperidona (por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión).

Tratamiento de la sobredosis

No hay un antídoto específico para iloperidona, por lo tanto, deben ser instituidas las medidas apropiadas de apoyo. En caso de sobredosis aguda, el médico debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. El lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. El control cardiovascular debe empezar inmediatamente e incluir monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. Si se administra una terapia antiarrítmica, disopiramida, procainamida y la quinidina no debe utilizarse, ya que tienen la posibilidad de que prolonguen el intervalo QT, efecto que pudieran sumarse al de iloperidona. Del mismo modo, es razonable esperar que las propiedades de bloqueo alfa del bretilio pueden ser aditivas para las de iloperidona, lo que resulta en hipotensión problemática. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina no se deben utilizar, ya que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto de bloqueo alfa iloperidona inducida). En los casos de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicamentos anticolinérgicos. Se debe continuar con una estrecha supervisión médica hasta que el paciente se recupere.



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

Ref. N° RF 361882/12

Reg. I.S.P. N° F-19688/12

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUNIL COMPRIMIDOS 6 mg

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 30° C y fuera del alcance de los niños

BIBLIOGRAFIA

1. "Drug @ FDA, Center for Drug Evaluation and Research"; FDA Approved Drug Products, Label Information, Label approved on: 01/27/2012 for PANAPT, NDA no. 022192.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022192s009lbl.pdf
2. National Drug Monograph, Iloperidone (Panapt®)
November 2010
VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, and VISN
Pharmacist Executives
<http://www.pbm.va.gov/Clinical%20Guidance/Drug%20Monographs/Iloperidone%20Monograph.doc>
3. DRUGDEX[®] Evaluations Iloperidone. Last Modified: May 11, 2009
1974- 2009 Thomson Reuters. All rights reserved.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL