

# SIBLIX® ARIPIPRAZOL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

## FORMULAS

### SIBLIX® 10 mg

Cada comprimido contiene:

Aripiprazol.....	10 mg
Glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, lactosa, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado, sílice coloidal, estearato de magnesio y óxido de hierro rojo (100 %).....	c.s.

### SIBLIX® 15 mg

Cada comprimido contiene:

Aripiprazol.....	15 mg
Glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, lactosa, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado, sílice coloidal, estearato de magnesio y óxido de hierro amarillo (100 %).....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA  
Antipsicótico.

## INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Farmacodinamia

El mecanismo de acción del aripiprazol, al igual que otros antipsicóticos, permanece desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que sus efectos se deben a su acción agonista parcial sobre los receptores D<sub>2</sub> y 5HT<sub>1A</sub> y a una acción antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub>. Otros efectos clínicos del aripiprazol pueden explicarse a través de la acción sobre otros receptores (por ejemplo: hipotensión ortostática por antagonismo alfa adrenérgico).

### Farmacocinética

La actividad farmacológica del aripiprazol se encuentra vinculada a la droga madre y, en menor medida, a su metabolito principal, el dehidroaripiprazol, el cual ha mostrado afinidad por el receptor D<sub>2</sub> similar a la droga madre y representa un 40 % de la exposición a la droga madre en plasma. Las vidas medias de eliminación son de 75 y 94 horas para el aripiprazol y el dehidroaripiprazol, respectivamente. Las concentraciones del estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 14 días para ambas moléculas. La acumulación del aripiprazol es predecible por su cinética de dosis única. En el estado de equilibrio, la farmacocinética del aripiprazol es proporcional a la dosis. Su eliminación se produce principalmente por metabolismo hepático que involucra 2 sistemas enzimáticos: el CYP2D6 y el CYP3A4.

**Absorción:** tiene buena absorción, con un pico plasmático que se produce entre las 3 y las 6 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 87 %. El aripiprazol puede administrarse con o sin las comidas. La administración en forma conjunta de 15 mg de aripiprazol con una comida con un alto contenido graso estándar, no afectó de manera significativa la C<sub>max</sub> o el AUC de la droga ni de su metabolito activo, pero retrasó el T<sub>max</sub> tanto para el aripiprazol como para su metabolito.

**Distribución:** el volumen de distribución en el estado de equilibrio luego de la administración intravenosa de aripiprazol es alto (alrededor de 5 l/kg), indicando una extensa distribución extravascular. A las concentraciones terapéuticas, el aripiprazol y su principal metabolito están unidos en más del 99 % a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. En voluntarios sanos a los que se les administró 0,5 a 30 mg diarios de aripiprazol durante 14 días, se ha reportado una ocupación dosis dependiente de los sitios de unión al receptor D<sub>2</sub>, lo cual indica la penetración del aripiprazol en el SNC.

**Metabolismo y eliminación:** el aripiprazol se metaboliza principalmente mediante 3 reacciones: dehidrogenación, hidroxilación y n-dealquilación. Estudios *in vitro* han indicado que los sistemas CYP2D6 y CYP3A4 son responsables de los procesos de dehidrogenación y de hidroxilación del aripiprazol y que la n-dealquilación es catalizada por el CYP3A4. El aripiprazol es la molécula predominante en la circulación sistémica. En el estado de equilibrio, el dehidroaripiprazol, el metabolito activo, representa alrededor del 40 % del AUC del aripiprazol en plasma.

Aproximadamente un 8 % de la población blanca caucásica carece de la capacidad de metabolizar los sustratos del CYP2D6 y son designados como metabolizadores pobres, mientras que el resto de la población se designa como metabolizadores extensos. En comparación con los metabolizadores extensos, los metabolizadores lentos, ante una dosis dada de aripiprazol están expuestos a un aumento del 80 % de sus concentraciones plasmáticas y a una disminución del 30 % de las mismas respecto del metabolito activo, lo que en el balance significa un aumento de la exposición a las moléculas activas del orden del 60 %. La administración en forma conjunta de aripiprazol con inhibidores del CYP2D6 (quinidina) en metabolizadores lentos, resulta en un aumento de la exposición plasmática al fármaco del orden del 112 %, por lo cual se requieren ajustes de dosis.

La vida media de eliminación es de alrededor de 75 horas y de 146 horas para el aripiprazol en metabolizadores extensos y lentos, respectivamente. El aripiprazol no induce ni inhibe el sistema CYP2D6.

Luego de la administración de una dosis única oral de aripiprazol marcado, aproximadamente el 25 y el 55 % de la sustancia radiomarcada fue recuperada de orina y heces, respectivamente. Menos del 1 % de aripiprazol sin marcar se excretó en orina y aproximadamente un 18 % de la dosis oral se recuperó inmodificado en heces.

### Poblaciones especiales

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

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Adultos

**Dosis usual:** la dosis de inicio y la dosis usual es de 10 a 15 mg diarios administrados una vez al día con o sin alimentos. Si bien la efectividad del fármaco ha sido evaluada con dosis de hasta 30 mg diarios, éstas no mostraron ser más efectivas que las dosis de 10 y 15 mg diarios. Los aumentos de dosis no deben realizarse antes de transcurridas 2 semanas, que es el lapso necesario para alcanzar el estado de equilibrio.

**Terapia de mantenimiento:** si bien no es posible establecer la duración del tratamiento a largo plazo con aripiprazol, datos provenientes de pacientes con esquizofrenia que se mantuvieron estables con otras medicaciones antipsicóticas por períodos iguales o mayores a 3 meses, a los que se les suspendió dicho tratamiento y se les administraron 15 mg diarios de aripiprazol, durante 26 semanas, para evaluar posibles recaídas durante dicho período, mostraron el beneficio del tratamiento de mantenimiento. Los pacientes deberán ser reevaluados periódicamente a fin de determinar la dosis apropiada y la necesidad de continuación del tratamiento.

**Reiniciación del tratamiento en pacientes que lo discontinuaron:** si bien no existe información disponible específicamente referida a la reiniciación del tratamiento, se recomienda en aquellos pacientes que hayan tenido un intervalo libre de tratamiento con aripiprazol, seguir el esquema inicial de titulación de dosis al reiniciar el mismo.

**Cambio de otros antipsicóticos a SIBLIX®:** si bien no existe información específica sobre el cambio de un tratamiento antipsicótico a aripiprazol, se recomienda, en la mayoría de los casos, efectuar la interrupción gradual del tratamiento previo mientras se inicia el tratamiento con aripiprazol. El período de superposición del tratamiento antipsicótico debe ser mínimo. Sólo en algunos casos la interrupción del tratamiento con otro antipsicótico puede ser brusca.

### Poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis en base a la edad, género, raza o deterioro hepático y/o renal.

**Ajuste de dosis en pacientes que estén recibiendo aripiprazol en forma simultánea con inhibidores potenciales del CYP3A4:** cuando se administre en forma concomitante ketoconazol con aripiprazol, la dosis de este último deberá reducirse a la mitad de la dosis usual. Cuando se suspenda el tratamiento combinado con el inhibidor del CYP3A4, deberá reinstaurarse la dosis usual del antipsicótico.

**Ajuste de dosis en pacientes que estén recibiendo aripiprazol en forma simultánea con inhibidores potenciales del CYP2D6:** cuando se administre en forma concomitante inhibidores del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina o paroxetina) con aripiprazol, la dosis de este último deberá reducirse al menos a la mitad de la dosis usual. Cuando se suspenda el tratamiento combinado con el inhibidor del CYP2D6, deberá reinstaurarse la dosis usual del antipsicótico.

**Ajuste de dosis en pacientes que estén recibiendo aripiprazol en forma simultánea con inductores del CYP3A4:** cuando se administre en forma concomitante carbamazepina con aripiprazol, la dosis de este último deberá duplicarse a 20 o 30 mg. Cuando se suspenda el tratamiento combinado con carbamazepina, deberá reinstaurarse la dosis usual del antipsicótico.

## CONTRAINDICACIONES

El aripiprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al producto.

## ADVERTENCIAS

**Síndrome neuroléptico maligno:** el síndrome neuroléptico maligno, un cuadro potencialmente mortal caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de CPK, ha sido reportado con el uso de neurolépticos clásicos. En este cuadro puede presentarse también mioglobinuria secundaria a rhabdólisis e insuficiencia renal aguda. Este trastorno es de evaluación diagnóstica complicada. En los diagnósticos diferenciales deben incluirse causas de toxicidad anticolinérgica central, fiebre de origen medicamentoso y patología primaria del SNC. En caso de aparición, todas las drogas antipsicóticas, incluyendo al aripiprazol, deberían discontinuarse, a igual que otras drogas concomitantes no esenciales. Debe realizarse un tratamiento sintomático extensivo con monitoreo médico y el tratamiento de cada uno de los problemas médicos concomitantes serios, para los cuales existan tratamientos específicos disponibles. No existe acuerdo general en relación con tratamientos específicos farmacológicos para el síndrome neuroléptico maligno no complicado. Si un paciente requiere tratamiento antipsicótico después de la recuperación del cuadro, deberá considerarse cuidadosamente la reintroducción del agente seleccionado y el paciente deberá ser cuidadosamente controlado debido a la posibilidad de reaparición del trastorno.

**Disquisias tardías:** las drogas antipsicóticas, por su efecto antagonista dopaminérgico, se han asociado con una reacción adversa potencialmente irreversible conocida como disquisia tardía, la cual se caracteriza por movimientos disquisíticos rítmicos e involuntarios predominantemente bucolingofaciales. Si bien la reacción parece ser más frecuente en la población anciana, especialmente en mujeres de edad avanzada, resulta imposible predecir la posibilidad de aparición, dado que no han sido totalmente establecidas las causas que pueden desencadenar el cuadro. Se supone que el riesgo de desarrollar disquisias tardías y que estas se tornen irreversibles aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis total acumulada de antipsicóticos. De todos modos el síndrome puede desarrollarse, aunque en forma infrecuente, luego de períodos relativamente breves de tratamiento con dosis bajas. Se ha comunicado que la aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para el desarrollo de disquisia tardía.

El aripiprazol deberá indicarse de manera tal de minimizar la posible aparición de disquisias tardías. El tratamiento crónico con antipsicóticos deberá reservarse para aquellos pacientes que sufran de una enfermedad que efectivamente responda a una terapia antipsicótica y para los cuales no exista una alternativa igualmente efectiva y potencialmente menos riesgosa. En pacientes que requieren tratamiento crónico deberá utilizarse la menor dosis y durante el menor tiempo posible hasta producir una respuesta clínica satisfactoria, debiendo evaluarse en forma periódica la necesidad de continuación del tratamiento.

No existe tratamiento específico para la disquisia tardía. Si aparecieran signos o síntomas de este cuadro, se debería considerar la posibilidad de discontinuar toda medicación antipsicótica, dado que ello puede llevar a la desaparición total o a la mejoría de los síntomas. El tratamiento antipsicótico, por sí mismo, puede suprimir total o parcialmente este síndrome y de ese modo posiblemente enmascarar el proceso subyacente. El efecto que esta supresión sintomática tiene a largo plazo no es conocido.

## PRECAUCIONES

**Hipotensión ortostática:** debido posiblemente a la actividad alfa-bloqueante del aripiprazol, puede ocurrir hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y en algunos pacientes reacciones sincopales, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis. El aripiprazol debería emplearse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo: insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, anomalías de la conducción cardiaca, hipovolemia, deshidratación o enfermedad cerebrovascular y/o bajo tratamiento con antihipertensivos).

La incidencia de eventos asociados a hipotensión ortostática en ensayos clínicos realizados con aripiprazol en pacientes esquizofrénicos fue la siguiente: hipotensión ortostática (placebo 1 %, aripiprazol 1,9 %), mareos ortostáticos (placebo 1 %, aripiprazol 0,9 %) y síncope (placebo 1 %, aripiprazol 0,6 %).

**Convulsiones:** dado que los neurolépticos clásicos disminuyen el umbral convulsivo, se recomienda precaución al tratar pacientes con epilepsia o con condiciones que disminuyan el umbral convulsivo (por ejemplo: enfermedad de Alzheimer). Las condiciones que pueden disminuir el umbral convulsivo son más relevantes en pacientes mayores de 65 años. La incidencia de convulsiones en estudios clínicos en los que se empleó aripiprazol fue del 0,1 %.

**Deterioro cognitivo y motor:** la somnolencia es un efecto adverso de escasa incidencia en el tratamiento con aripiprazol y fue reportado en un 11 % de los pacientes que recibieron el fármaco, en comparación con el 8 % de los pacientes tratados con placebo. Debido a que el aripiprazol puede alterar el pensamiento, el juicio y las destrezas motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca del riesgo de operar maquinarias y/o manejar automóviles.

**Regulación de la temperatura corporal:** los agentes antipsicóticos pueden alterar la capacidad del organismo de regulación del aumento de la temperatura corporal. Se debe tener precaución al indicar aripiprazol a pacientes que van a estar expuestos a situaciones que puedan elevar la temperatura corporal (por ejemplo: ejercicios intensos, exposición a temperaturas extremas, recibir medicación concomitante anticolinérgica o sujetos que puedan deshidratarse).

**Disfagia:** con el uso de medicación antipsicótica se han encontrado casos de dismotilidad esofágica y broncoaspiración. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada. El aripiprazol y otras medicaciones antipsicóticas deben emplearse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar neumonía aspirativa.



# BETA

TECNOLOGIA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.188.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

255650-9

**Suicidio:** la posibilidad de intento de suicidio está presente en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y por lo tanto el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una estrecha vigilancia en los pacientes de alto riesgo. Las prescripciones de aripiprazol deben realizarse por la menor cantidad de comprimidos que aseguren un adecuado manejo del paciente, a fin de reducir la posibilidad de sobredosis voluntaria.

**Pacientes con psicosis asociada a demencia:** no se ha establecido la seguridad y eficacia del aripiprazol en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia. En estos casos debe extremarse la vigilancia para detectar posibles trastornos de la deglución o somnolencia excesiva que puedan predisponer a accidentes o a aspiración.

**Pacientes con enfermedades concomitantes:** no existen antecedentes suficientes de uso del aripiprazol en pacientes con enfermedades sistémicas. Se debe tener precaución al indicar el fármaco a pacientes que padecen enfermedades que pueden alterar las respuestas hemodinámicas. El aripiprazol no ha sido evaluado ni empleado en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable, ya que los pacientes con diagnóstico de estas afecciones fueron excluidos en los ensayos clínicos. Debido al riesgo de hipotensión ortostática deberá tenerse precaución al administrar aripiprazol a pacientes con antecedentes cardíacos.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y/u operar maquinarias:** el aripiprazol puede interferir con actividades que requieren alerta mental. Por lo tanto, se debería informar sobre tal efecto a los pacientes que conduzcan automóviles u operen maquinarias, los que deben tener precaución, en especial hasta conocer su susceptibilidad individual a la droga (ver: **Deterioro cognitivo y motor**).

#### Interacciones medicamentosas

El aripiprazol no es sustrato del CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2E1. El aripiprazol no sufre glucuronización directa. Todo esto sugiere que es poco probable que el fármaco sufra interacciones con inhibidores o inductores enzimáticos o en pacientes fumadores. Tanto el CYP3A4 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo del aripiprazol. Los fármacos inductores del CYP3A4 (por ejemplo la carbamazepina) pueden causar un aumento en la depuración del aripiprazol y disminuir los niveles sanguíneos. Los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol) y del CYP2D6 (quinidina, fluoxetina o paroxetina) pueden inhibir la eliminación del aripiprazol y aumentar sus niveles plasmáticos.

**Ketoconazol:** la coadministración de ketoconazol con aripiprazol aumentó el AUC del aripiprazol y su metabolismo activo en un 63 y 77 %, respectivamente. Cuando se administra en forma conjunta ketoconazol y aripiprazol, la dosis de éste deberá reducirse a la mitad. Del mismo modo deberá procederse cuando se administren otros inhibidores de ese sistema enzimático (itraconazol). Los inhibidores débiles (eritromicina, jugo de pomelo) no han sido estudiados. Cuando se discontinue el tratamiento con inhibidores del CYP3A4, deberá reinstaurarse la dosis.

**Quinidina:** la dosis de aripiprazol deberá reducirse a la mitad cuando se administre en forma conjunta con quinidina. Es esperable que con otros fármacos inhibidores del CYP2D6, tales como fluoxetina y paroxetina se obtengan los mismos resultados y, por lo tanto, es aconsejable realizar la reducción de dosis. Cuando se discontinue el tratamiento con inhibidores del CYP2D6, deberá reinstaurarse la dosis.

**Carbamazepina:** la coadministración de carbamazepina (un potente inductor enzimático) con aripiprazol disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC del aripiprazol. Por lo tanto, cuando ambos fármacos se administren en forma conjunta, deberá duplicarse la dosis de aripiprazol. Cuando se discontinue el tratamiento con carbamazepina, deberá reducirse la dosis.

No se han detectado efectos clínicamente significativos de la famotidina, el valproato o litio en la farmacocinética del aripiprazol.

#### Potencial del aripiprazol de afectar otras drogas

Es poco probable que el aripiprazol provoque interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con drogas metabolizadas por el CYP450. Diferentes estudios *in vivo* han mostrado que diferentes dosis de aripiprazol no tuvieron efecto significativo sobre los sustratos de diversos sistemas enzimáticos: dextrometorfano (CYP2D6), warfarina (CYP2C9), omeprazol, warfarina (CYP2C19) y dextrometorfano (CYP3A4).

**Alcohol:** no hubo diferencias significativas entre la administración conjunta de aripiprazol con etanol y aripiprazol con respecto al placebo en el desempeño motor grosero o estímulo-respuesta en sujetos sanos. Como con la mayoría de los fármacos psicoactivos, los pacientes deberán ser advertidos de evitar el alcohol mientras estén medicados con aripiprazol.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

##### Carcinogénesis

El aripiprazol no indujo tumores en ratas y ratones macho. En ratas hembra, la incidencia de adenoma pituitario, de adenocarcinoma mamario y adenocarcinoma aumentó cuando se administraron dosis superiores a las terapéuticas en humanos.

Cambios proliferativos en la hipófisis y en las glándulas mamarías de roedores se observaron luego de la administración crónica de antipsicóticos, considerándose que estas alteraciones están relacionadas con los niveles de prolactina. No fueron determinados los niveles séricos de prolactina durante la realización de los ensayos de carcinogénesis. La relevancia del riesgo humano en los hallazgos de tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores es desconocida.

##### Mutagénesis

El potencial mutagénico del aripiprazol fue evaluado en diferentes tests, detectándose que tanto el aripiprazol como el metabolito 2,3-DCPP fueron clasificados en el test *in vitro* de aberraciones cromosómicas y en células de pulmón de hamster chino con y sin activación metabólica. También se produjo una respuesta positiva en el ensayo de micronúcleo en ratas, pero de todos modos, dicha respuesta se relacionó con un mecanismo que no parece ser relevante en humanos.

##### Deterioro de la fertilidad

Se trataron ratas hembra con dosis orales de 2, 6 y 20 mg/kg/día (0,6; 2 y 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol, desde las 2 semanas previas al apareamiento hasta el día 7 de la gestación. Con todas las dosis se observaron irregularidades del ciclo estrógeno y aumento del cuerpo lúteo, pero no se detectó deterioro de la fertilidad. Con las dosis de 6 y 20 mg/kg se detectó una mayor pérdida de la preimplantación y se observó una disminución del peso fetal a dosis de 20 mg/kg.

Las ratas macho fueron tratadas con dosis orales de 20, 40 y 60 mg/kg/día (6, 13 y 19 veces la dosis máxima recomendada en humanos en base a mg/m<sup>2</sup>) de aripiprazol durante las 9 semanas previas al apareamiento hasta que se produjo el mismo. Las alteraciones de la espermatogénesis se observaron a dosis de 60 mg/kg y la atrofia prostática se detectó a dosis de 40 y 60 mg/kg, pero no se observó deterioro de la fertilidad.

##### Embarazo: Categoría C

En estudios en animales, el aripiprazol demostró afectar el desarrollo, incluyendo posibles efectos teratogénicos en ratas y conejos. No se han realizado estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si el aripiprazol puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. El aripiprazol deberá utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo posible sobre el feto.

##### Trabajo de parto y parto

Se desconocen los efectos del aripiprazol sobre el trabajo de parto y el parto.

##### Lactancia

El aripiprazol se excreta en leche de ratas en período de amamantamiento. Se

desconoce si el aripiprazol o sus metabolitos se excretan en leche materna. Por lo tanto se recomienda suspender la lactancia en mujeres que estén recibiendo aripiprazol.

##### Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia del aripiprazol en niños y adolescentes no ha sido establecida.

##### Uso en pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con aripiprazol en esquizofrenia no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años como para determinar si la respuesta al fármaco en esta población es diferente. Con dosis únicas de 15 mg de aripiprazol no se detectaron cambios relacionados con la edad en la farmacocinética de la droga. La depuración del aripiprazol disminuyó un 20 % en sujetos ancianos ( $\geq 65$  años) en comparación con sujetos adultos (18 a 64 años), pero no se detectó un efecto relacionado con la edad en el análisis farmacocinético de la población esquizofrénica tratada con aripiprazol.

La seguridad y eficacia del aripiprazol en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a enfermedad de Alzheimer no ha sido establecida, por lo tanto, si el médico tratante decidiera indicar el fármaco en esta población, deberá realizarse un estrecho seguimiento.

##### REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos que se presentaron en forma más frecuente asociados al tratamiento con aripiprazol fueron los siguientes: cefalea, ansiedad, insomnio, náuseas, vómitos, embotamiento, somnolencia, constipación y acatisia. La única reacción adversa que parece estar vinculada con la dosis es la somnolencia. Los eventos adversos informados en más del 1 % de los casos (excluidas las anteriores) son:

**Generales:** astenia, traumatismo accidental, dolor abdominal, fiebre, dolor lumbar, síndrome gripal, edema periférico, dolor torácico, dolor cervical y rigidez cervical.

**Cardiovasculares:** hipertensión, taquicardia, hipotensión y bradicardia.

**Digestivos:** anorexia, dispepsia, odontalgia, diarrea y sequedad bucal.

**Osteomusculares:** migraja y calambres.

**Neurológicos:** temblor, agitación, psicosis, síndrome extrapiramidal, hipertensión, depresión, nerviosismo, sialorrea, hostilidad, pensamiento suicida, reacción maniaca, marcha anormal y confusión.

**Respiratorios:** rinitis, tos, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, disnea y neumonía.

**Dermatológicos:** rash, piel seca, prurito, sudoración aumentada y úlcera.

**Organos de los sentidos:** visión borrosa, conjuntivitis y otalgia.

**Genitourinarios:** dismenorrea, vaginitis e incontinencia urinaria. Se ha informado de que la incidencia de síntomas extrapiramidales es similar a la observada con placebo, excepto la acatisia que mostró una incidencia mayor con aripiprazol. Se ha observado un leve aumento del peso corporal respecto del placebo en pacientes tratados a corto plazo con aripiprazol.

No se han informado cambios significativos en las determinaciones de laboratorio sanguíneas, hematológicas y de orina.

En el rango de la dosis terapéutica de aripiprazol (10 a 30 mg/día), se observó un acortamiento del intervalo QT en el ECG. El tratamiento con aripiprazol se ha asociado con un aumento promedio de la frecuencia cardíaca de 4 latidos por minuto. No se han informado cambios significativos del ECG.

##### POTENCIAL DE ABUSO Y DEPENDENCIA

El aripiprazol no ha sido estudiado sistemáticamente en humanos en relación a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. En estudios de dependencia física en monos, luego de la suspensión abrupta se observaron síntomas de abstinencia. Si bien los ensayos clínicos no revelan ninguna tendencia de conducta de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y por lo tanto no es posible realizar una predicción sobre la base de esta limitada experiencia en relación a qué drogas con acción a nivel del sistema nervioso central pueden ser empleadas inadecuadamente y/o en abuso una vez lanzadas al mercado. En consecuencia, los pacientes deberán ser evaluados cuidadosamente, indagando sobre antecedentes de abuso de drogas. Aquellos pacientes que tuvieran tales antecedentes deberán ser controlados estrechamente, en búsqueda de signos de abuso o mal uso del aripiprazol (desarrollo de tolerancia, aumento de dosis, conducta de búsqueda de droga).

##### SOBREDOSIFICACION

**Cuadro clínico:** se identificaron pocos casos de ingestión voluntaria o accidental de sobredosis. En 2 de los casos, los síntomas reportados fueron somnolencia y vómitos. En los otros casos reportados, no se observaron cambios de importancia en los signos vitales, de laboratorio o del ECG.

**Tratamiento:** no existe información específica sobre el tratamiento de una sobredosis de aripiprazol. Se debe realizar un ECG y, si se registra una prolongación del intervalo QT, se deberá instituir monitoreo cardíaco. El manejo de la sobredosis deberá concentrarse en medidas de soporte, mantener una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación y tratamiento sintomático. La supervisión y el control del paciente deberá mantenerse hasta la recuperación. La administración temprana de carbón activado puede ser útil para prevenir la absorción del aripiprazol. Medidas como la provocación del vómito y el lavado gástrico deberían ser consideradas de acuerdo a la gravedad del caso y las condiciones clínicas del paciente. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas del aripiprazol se supone que la hemodiálisis no resultará de utilidad en caso de intoxicación. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

##### PRESENTACIONES

**SIBLIX**® 10 mg: envases con 30 comprimidos.

**SIBLIX**® 15 mg: envases con 30 comprimidos.

##### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas entre 15 y 25 °C

##### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.**

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 05.05.