SIBLIX® 5 mg
ARIPIPRAZOL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada Industria Argentina

FORMULA
Cada comprimido contiene:
Aripiprazol..... 5 mg
Glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina,
lactosa, lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado,
sílice coloidal y estearato de magnesio..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antipsicótico. Código ATC: N05AX12.

INDICACIONES
Esquizofrenia (DSM IV): SIBLIX® está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad.
Trastorno Bipolar (DSM IV): SIBLIX® está indicado como monoterapia o combinado con litio o valproato, en el tratamiento agudo de los episodios maníacos y mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I en pacientes adultos y pediátricos de 10 a 17 años de edad.
Terapia adjunta del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV): SIBLIX® está indicado como tratamiento coadyuvante a los antidepresivos en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor en pacientes adultos.
Irritabilidad asociada con el Trastorno Autista (DSM IV): SIBLIX® está indicado en el tratamiento de pacientes de 6 a 17 años con irritabilidad asociada con el trastorno autista.
Síndrome de la Tourette: SIBLIX® está indicado para el tratamiento del Síndrome de la Tourette en pacientes de 6 a 18 años.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Farmacodinamia
El mecanismo de acción del aripiprazol, a igual que otros antipsicóticos, permanece desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que sus efectos se deben a su acción agonista parcial sobre los receptores D2 y 5HT1A y a una acción antagonista de los receptores 5HT2A. Otros efectos clínicos del aripiprazol pueden explicarse a través de la acción sobre otros receptores (por ejemplo, hipotensión ortostática por antagonismo alfa adrenérgico).
Farmacocinética
El aripiprazol se absorbe bien, observándose la concentración plasmática máxima entre las 3 y las 5 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad es del orden del 85 al 90 % y no es alterada por los alimentos. Presenta un volumen de distribución de 4,9 l/kg, indicando amplia distribución extravascular. Tanto el aripiprazol como su metabolito principal, el dehidro-aripiprazol, presentan una unión a las proteínas plasmáticas mayor de 99 %. El estado estable se alcanza aproximadamente a los 14 días de tratamiento. El metabolismo se lleva a cabo principalmente por dehidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación, mediante las enzimas CYP3A4 y CYP2D6. El metabolito dehidro es activo y representa alrededor del 40 % de la AUC plasmática. La vida media de eliminación es de 75 horas para el aripiprazol y de 94 horas para el dehidro-aripiprazol. Luego de la administración de una dosis marcada con C14 el 25 % se recuperó en la orina y el 55 % en las heces. Sólo el 1 % de la dosis se recupera en orina como aripiprazol sin cambios y el 18 % en las 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
Esquizofrenia
Adultos
Tratamiento agudo: la dosis inicial recomendada es de 10 o 15 mg, administrados una vez por día, con las comidas o fuera de ellas.
Tratamiento de mantenimiento: en un ensayo clínico de largo plazo para evaluar recaídas, llevado a cabo en pacientes estables con distintos antipsicóticos durante 3 meses o más, fueron asignados a recibir aripiprazol 15 mg/día o placebo por un período de hasta 26 semanas. Los resultados de este ensayo mostraron que los pacientes tratados con el aripiprazol estuvieron un tiempo significativamente mayor libres de recaídas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.
Adolescentes de 13 a 17 años
Tratamiento agudo: la dosis diaria de inicio es de 2 mg, la que deberá ser incrementada a 5 mg luego de dos días, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg, tras otros dos días. De ser necesarios aumentos subsecuentes de la dosis, éstos deberán efectuarse en incrementos de 5 mg/día. Aunque el aripiprazol fue estudiado en esta población en dosis diarias de hasta 30 mg/día, esta dosis no demostró ser más eficaz que la de 10 mg/día. El aripiprazol puede administrarse con las comidas o fuera de ellas.
Tratamiento de mantenimiento: la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes pediátricos no ha sido evaluada. Por lo tanto la evidencia disponible sobre cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento con aripiprazol en adolescentes, surge de extrapolar los datos correspondientes a la población adulta junto con la comparación de los parámetros farmacocinéticos correspondientes al aripiprazol en pacientes pediátricos y adultos. En función de estos datos, generalmente se recomienda que los pacientes continúen recibiendo tratamiento más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria que permita mantener la remisión. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.
Trastorno bipolar
Adultos
Tratamiento agudo: la dosis inicial recomendada como monoterapia o como tratamiento combinado con litio o valproato es de 15 mg, administrados una vez por día, con las comidas o fuera de ellas. La dosis podrá ser aumentada hasta 30 mg/día en función de la respuesta clínica. La seguridad de dosis mayores a 30 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.
Tratamiento de mantenimiento: aunque no existe evidencia disponible sobre cuánto tiempo los pacientes tratados con aripiprazol en monoterapia o terapia combinada deben permanecer en tratamiento, se ha demostrado que los pacientes adultos con Trastorno Bipolar I que han permanecido sintomáticamente estables con dosis de aripiprazol de 15 mg/día o 30 mg/día durante al menos 6 semanas consecutivas y continuaron con dicho tratamiento de mantenimiento, se beneficiaron más que aquellos que no continuaron. Aunque se acepta generalmente que la prolongación del tratamiento farmacológico más allá de los episodios agudos de manía es deseable, tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial, como para la prevención de nuevos episodios maníacos, no existen datos sistemáticos obtenidos a partir del uso de aripiprazol más allá de las 6 semanas. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.
Pacientes pediátricos de 10 a 17 años
Tratamiento agudo: la dosis diaria de inicio es de 2 mg, la que deberá ser incrementada a 5 mg luego de dos días, hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg, tras otros dos días. La dosis recomendada es de 10 mg/día, tanto para monoterapia como para terapia combinada con litio o valproato. De ser necesarios aumentos subsecuentes de la dosis, éstos deberán efectuarse en incrementos de 5 mg/día. el aripiprazol puede administrarse con las comidas o fuera de ellas. El aripiprazol fue estudiado en esta población en dosis diarias de 10 o 30 mg/día.
Tratamiento de mantenimiento: la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en pacientes pediátricos no ha sido evaluada. Por lo tanto la evidencia disponible sobre cuánto tiempo deberá mantenerse el tratamiento con aripiprazol en adolescentes, surge de extrapolar los datos correspondientes a la población adulta junto con la comparación de los parámetros farmacocinéticos correspondientes al aripiprazol en pacientes pediátricos y adultos. En función de estos datos, generalmente se recomienda que los pacientes continúen recibiendo tratamiento más allá de la respuesta aguda, pero a la menor dosis necesaria que permita mantener la remisión. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.
Terapia adjunta del Trastorno Depresivo Mayor
Adultos
Tratamiento agudo: la dosis inicial recomendada de aripiprazol como tratamiento adyuvante para pacientes que ya están recibiendo un antidepresivo es de 2 mg/día a 5 mg/día. La eficacia del aripiprazol como tratamiento adyuvante en el Trastorno Depresivo Mayor fue establecida en el margen de dosis de 2 mg/día a 15 mg/día. Los ajustes de dosis, de hasta 5 mg/día, deberán hacerse gradualmente, a intervalos no menores a una semana.
Tratamiento de mantenimiento: la eficacia del aripiprazol en el tratamiento de mantenimiento del trastorno depresivo mayor no ha sido evaluada. Al no existir evidencia disponible sobre cuánto tiempo los pacientes tratados con aripiprazol deben permanecer en tratamiento, se deberá evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.
Irritabilidad asociada con el Trastorno Autista
Pacientes pediátricos de 6 a 17 años: la dosis establecida es de 5 a 15 mg/día en función de la respuesta y tolerabilidad clínica. La dosis de aripiprazol debe iniciarse en 2 mg/día. La dosis de aripiprazol puede ser incrementada hasta los 15 mg/día según respuesta clínica. El ajuste de dosis debe ser de 5 mg/día a intervalos de no menos de una semana.
Tratamiento de mantenimiento: la eficacia del aripiprazol para el tratamiento de mantenimiento en la Irritabilidad asociada con el trastorno autista no ha sido establecida. Al no existir evidencia disponible sobre cuanto tiempo los pacientes tratados con aripiprazol deben permanecer en tratamiento, se deberá evaluar periódicamente a los pacientes con el objeto de determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.
Tratamiento del Síndrome de la Tourette
Pacientes de 6 a 18 años: el rango de dosis recomendado para el tratamiento del síndrome de la Tourette es de 5 a 20 mg diarios.
En pacientes con peso corporal inferior a 50 kg o más, la dosis de inicio es de 2 mg/día, aumentando la misma a 5 mg diarios luego de 2 días. Esta dosis puede aumentarse hasta 10 mg/día en aquellos pacientes que no logren un control óptimo de los tics. Los ajustes de dosis deberán realizarse de manera gradual, a intervalos no menores a una semana.
En pacientes con peso corporal de 50 kg o más, la dosis de inicio es de 2 mg/día durante dos días, aumentando la misma a 5 mg diarios durante 5 días, alcanzando la dosis sugerida de 10 mg al octavo día. Esta dosis puede aumentarse a 20 mg/día en aquellos pacientes que no logren un control óptimo de los tics. Los ajustes de dosis deberán realizarse de manera gradual, con incrementos no superiores a 5 mg y a intervalos no menores a una semana.
Tratamiento de mantenimiento: los pacientes deberán ser reevaluados de manera periódica para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.
Cambio de otros antipsicóticos a SIBLIX®
No existe información suficiente sobre el cambio de otros antipsicóticos por aripiprazol o sobre el uso concomitante. En algunos pacientes puede ser aceptable la interrupción inmediata de la medicación anterior y en otros puede ser necesaria la discontinuación progresiva. En todos los casos es recomendable reducir al mínimo el período de administración concomitante.
Dosificación en situaciones especiales:
No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ancianos, en fumadores o por posibles diferencias relacionadas con el sexo o la raza.
Pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP3A4
Cuando se administre aripiprazol en forma concomitante con ketoconazol u otro inhibidor del CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe reducirse a la mitad. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales.
Pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP2D6
Cuando se administre aripiprazol en forma concomitante con quinidina, fluoxetina, paroxetina u otro inhibidor del CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe reducirse por lo menos a la mitad. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe aumentarse a los valores usuales. Cuando se administre como adyuvante en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor, aripiprazol deberá administrarse sin realizar ajustes en la dosis.
Pacientes en tratamiento con inductores del CYP3A4
Cuando se administre aripiprazol en forma concomitante con carbamazepina u otro inductor del CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe duplicarse (a 20 o 30 mg/día). Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica. Cuando se interrumpe la administración del inductor del CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe disminuirse a 10 o 15 mg/día.

CONTRAINDICACIONES
El aripiprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Estas reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse como prurito/urticaria, hasta cuadros de anafilaxis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia: aumento de la mortalidad: en tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, los tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte compa- rado con placebo (el porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue de 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo). Aunque las causas de muerte pueden ser variadas, la mayoría parece ser de origen cardiovascular (por ejemplo: Insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (neumonía). El aripiprazol no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular (ACV): en pacientes ancianos (edad promedio 84 años) tratados en estudios clínicos con aripiprazol por psicosis relacionada con demencia, existió un aumento dosis-dependiente de la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio), en algunos casos, fatales. El aripiprazol no ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
Empeoramiento de la depresión y riesgo de suicidio: los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y la aparición de ideas y conducta suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales de conducta, tanto si reciben antidepresivos como si no los reciben; y este riesgo puede persistir hasta tanto ocurra una remisión significativa. Además del riesgo de suicidabilidad inherente a la depresión y a otros trastornos psiquiátricos, existe la preocupación de que los antidepresivos puedan tener un rol por sí mismos en el empeoramiento de la depresión y el incremento del riesgo de suicidabilidad en ciertos pacientes durante las fases iniciales del tratamiento. En estudios de corto plazo llevados a cabo en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos, se observó que el uso de antidepresivos incrementó el riesgo de pensamientos y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Cuando se considere la utilización de aripiprazol como adyuvante o cualquier otro antidepresivo en niños, adolescentes o adultos jóvenes, deberá balancearse el riesgo con las necesidades clínicas. En estudios de corto plazo no se observó un aumento del riesgo de suicidios con los antidepresivos, comparado con placebo, en adultos mayores de 24 años; y hubo una disminución del riesgo de suicidios con los antidepresivos, comparado con placebo, en adultos de 65 años o mayores. La depresión y otros trastornos psiquiátricos se asocian por sí mismos con aumento del riesgo de suicidio. Los pacientes de todas las edades que hayan comenzado un tratamiento antidepresivo, deberían ser monitoreados apropiadamente y estrechamente observados en busca de signos de empeoramiento clínico (ansiedad, irritabilidad, agitación, hostilidad, impulsividad, etc.), riesgos de suicidio, o cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o durante los incrementos o disminuciones de las dosis del antidepresivo. Los familiares y cuidadores deberán ser aconsejados sobre la necesidad de observación estrecha de los pacientes y eventual comunicación con el médico tratante. El aripiprazol no ha sido aprobado para el uso en pacientes pediátricos con depresión.
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 rabdomiolisis, 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, al 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.
Disquinesias tardías: las drogas antipsicóticas, por su efecto antagonista dopaminérgico, se han asociado con una reacción adversa potencialmente irreversible conocida como disquinesia tardía, la cual se caracteriza por movimientos disquinéticos rítmicos e involuntarios predominantemente bucolinguofaciales. 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 disquinesias 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 disquinesia tardía. El aripiprazol deberá indicarse de manera tal de minimizar la posible aparición de disquinesias 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 disquinesia 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.
Cambios metabólicos: las drogas antipsicóticas han sido asociadas a cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipemia y aumento de peso.
Hiperglucemia y diabetes: se ha informado hiperglucemia, en algunos casos grave y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar y muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Se han informado pocos casos de hiperglucemia relacionados con el aripiprazol, aunque existen menos casos tratados con esta droga y ésta todavía no se encontraba en venta en ocasión de la realización de los estudios epidemiológicos que indican un aumento del riesgo de hiperglucemia relacionado con el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Los pacientes diabéticos que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados periódicamente para descartar un empeoramiento del control de la glucemia. Debe controlarse la glucemia antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente mientras éste continúe en los pacientes con factores de riesgo de diabetes (obesidad, antecedentes familiares). Deben controlarse los síntomas de hiperglucemia (polifagia, polidipsia, poliuria y decaimiento) en todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, ante la aparición de estos síntomas debe efectuarse el control de la glucemia. En algunos casos la hiperglucemia se resuelve con la interrupción del antipsicótico, en otros casos es necesario continuar un tratamiento antidiabético luego de la interrupción de la droga sospechosa.
Dislipemia: se ha observado alteración del perfil lipídico en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos.
Aumento de peso: con el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha observado aumento de peso. Por lo tanto,se recomienda monitorear el peso corporal.
Juego patológico y otras conductas compulsivas: reportes de casos sugieren que durante el tratamiento con aripiprazol, algunos pacientes experimentan la necesidad intensa de jugar, con incapacidad de controlar dicho impulso. Otras conductas impulsivas, reportadas menos frecuentemente, incluyen: necesidad imperiosa de encuentros sexuales, compras compulsivas, conductas alimentarias compulsivas y otras conductas impulsivas y compulsivas. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estas conductas como inapropiadas, es importante que el médico pregunte por ellas tanto a pacientes como a los cuidadores, especialmente si han aparecido durante el tratamiento con aripiprazol o si se han intensificado. Es importante destacar que los síntomas asociados a dificultades para el control de impulsos también pueden estar asociados al trastorno subyacente por el cual se ha implementado el tratamiento. En algunos casos, aunque no en todos, estas conductas impulsivas han desaparecido con la reducción o la suspensión del tratamiento. Es necesario tener en cuenta que estas conductas compulsivas, de no ser reconocidas, pueden ocasionar daño tanto al paciente como a terceros. En caso que el paciente desarrolle este tipo de conductas, se deberá considerar la reducción de la dosis de aripiprazol o la suspensión del tratamiento.
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 cardíaca, infarto de miocardio, anomalías de la conducción cardíaca,

2515648-am

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 Nº 52.188.
Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -
Parque Industrial - La Rioja.

25156648-am

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 %).
Caídas: los antipsicóticos, incluyendo el aripiprazol, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad, lo cual puede llevar a caídas y, en consecuencia, ocasionar fracturas y/u otros daños. En pacientes con condiciones que puedan exacerbar estos efectos, se deberá prestar especial atención.
Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en ensayos clínicos y datos de post-comercialización se han reportado leucopenia y neutropenia temporal relacionados con drogas antipsicóticas. También se ha informado agranulocitosis. Los pacientes con antecedentes de leucopenia clínicamente significativa o tratados con drogas que inducen leucopenia/neutropenia deben ser monitoreados frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento con aripiprazol y se debe considerar la interrupción del tratamiento ante la primera señal de un descenso clínicamente significativo del recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales. Pacientes con neutropenia clínicamente significativa deben ser cuidadosamente monitoreados ante la presencia de fiebre u otros signos y síntomas de infección y tratarlos adecuadamente ante la aparición de los mismos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm^3) deben discontinuar el tratamiento con aripiprazol y ser seguidos hasta la recuperación del recuento de neutrófilos.
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 revalentes 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. 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).
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.
Disfagia: con el uso de medicación antipsicótica se han encontrado casos de dismotilidad esofágica y broncoaspiración. La neumonía aspirativa es una causa común de morbimortalidad 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.
Pacientes con psicosis asociada a demencia: no se ha establecido la seguridad y eficacia de 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 requieran 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 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, **Deterioro cognitivo y motor**).
Potencial de abuso y dependencia: el aripiprazol no es una sustancia controlada. No se conocen estudios sistemáticos con aripiprazol en seres humanos que permitan definir su capacidad de inducir abuso, tolerancia o dependencia física. Por tal motivo, el médico deberá evaluar cuidadosamente a los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas. Los casos con antecedentes positivos deben ser controlados para individualizar síntomas de mal uso o abuso de aripiprazol (por ejemplo: desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis, conducta de procuración de drogas).
Interacciones medicamentosas
Drogas que poseen interacciones clínicamente importantes con aripiprazol
Inhibidores potentes del CYP3A4: el uso concomitante de aripiprazol con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo: itraconazol, claritromicina) provocó un aumento de la exposición al antipsicótico. Cuando se administra en forma conjunta aripiprazol con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis del antipsicótico deberá reducirse.
Inhibidores potentes del CYP2D6: el uso concomitante de aripiprazol con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo: quinidina, fluoxetina, paroxetina), provocó un aumento de la exposición al antipsicótico. La dosis de aripiprazol deberá reducirse cuando se administre en forma conjunta con inhbidores potentes del CYP2D6.
Inductores potentes del CYP3A4: la coadministración de aripiprazol con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo: carbamazepina, rifampicina) disminuyó la C_{max} y el AUC del aripiprazol. Por lo tanto, cuando ambos fármacos se administren en forma conjunta, deberá aumentarse la dosis de aripiprazol.
Drogas antihipertensivas: debido a que el aripiprazol posee actividad antagonista de los receptores alfa adrenérgicos, potencialmente puede mejorar el efecto de ciertos fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, cuando ambos fármacos se administren en forma conjunta, se deberá monitorear la presión arterial y realizar los ajustes de dosis que sean convenientes.
Benzodiazepinas: la intensidad del efecto sedativo fue mayor cuando se administró aripiprazol en forma conjunta con benzodiazepinas, por ejemplo: lorazepam. Además, la hipotensión ortostática observada fue mayor con la combinación que con la administración de lorazepam solo.
Drogas que no poseen interacciones clínicamente importantes con aripiprazol
En base a datos provenientes de estudios farmacocinéticos, no es necesario realizar ajustes de dosis de aripiprazol cuando se administra de manera conjunta con famotidina, valproato, litio o lorazepam.
No es necesario realizar ajustes de dosis de sustratos del CYP2D6 (por ejemplo: dextrometorfano, fluoxetina, paroxetina o venlafaxina), del CYPP2C9 (por ejemplo: warfarina), del CYP2C19 (por ejemplo: omeprazol, warfarina, escitalopram) o del CYP3A4 (por ejemplo destrometorfano), cuando se administran en forma conjunta con aripiprazol. Tampoco es necesario realizar ajustes de dosis cuando se administra valproato, litio, lamotrigina, lorazepam o sertralina en forma conjunta 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 y de adenocarcinoma mamario y adenoacantoma aumentó cuando se administraron dosis superiores a las terapéuticas en humanos.
Cambios proliferativos en la hipófisis y en las glándulas mamarias 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 clastogénicos 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/m2) 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 estrogénico 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/m2) 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
En estudios 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 en pacientes pediátricos con Trastorno Depresivo Mayor o Agitación asociado con esquizofrenia o manía bipolar no ha sido establecida. Mientras no haya sido evaluada la dosis de mantenimiento en la población pediátrica, la eficacia podrá ser extrapolada de los datos de adultos junto con las comparaciones de los parámetros farmacocinéticos del aripiprazol en pacientes adultos y pediátricos.
Uso en pacientes de edad avanzada
No se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis y enfermedad de Alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS) al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos con pacientes adultos (≥ 10 %) fueron: cefalea, ansiedad, insomnio, náuseas, vómitos, mareos, inquietud, constipación y acatisia.
Las reacciones adversas más comunes en ensayos clínicos con pacientes pediátricos (incidencia mayor o igual al 10 %) fueron: somnolencia, vómitos, cefalea, extrapiramidalismos, aumento del apetito, fatiga, aumento de peso, faringitis, insomnio y naúseas.

Datos provenientes de estudios clínicos
Pacientes adultos con esquizofrenia
El evento adverso más comúnmente observado con una incidencia igual o mayor al 5 % fue acatisia.

Pacientes adultos con manía bipolar
Monoterapia
Los eventos adversos más comúnmente observados (incidencia igual o mayor al 5 % y al menos dos veces mayor que el placebo) se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1: eventos adversos más comúnmente observados (incidencia igual o mayor al 5 % y al menos dos veces mayor que el placebo) en pacientes con manía bipolar tratados con aripiprazol en monoterapia

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos	
	Aripiprazol (n=917)	Placebo (n=753)
Acatisia	13	4
Sedación	8	3
Inquietud	6	3
Temblor	6	3
Extrapiramidalismos	5	2

Terapia coadyuvante
Los eventos adversos más comúnmente observados en pacientes con manía bipolar tratados con aripiprazol en combinación con litio o valproato, fueron: acatisia, insomnio, y extrapiramidalismos.

Pacientes adolescentes con esquizofrenia
Los eventos adversos más comúnmente observados en pacientes adolescentes con edades comprendidas entre 13 y 17 años con esquizofrenia fueron: extrapiramidalismos, somnolencia y temblores.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años) con manía bipolar
Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de aripiprazol en pacientes pediátricos con manía bipolar (con una incidencia ≥ 5 % y al menos dos veces superior al placebo) se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 2: eventos adversos más comúnmente observados (incidencia igual o mayor al 5 % y al menos dos veces mayor que el placebo) en pacientes pediátricos con manía bipolar tratados con aripiprazol

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos	
	Aripiprazol (n=197)	Placebo (n=97)
Somnolencia	23	3
Extrapiramidalismos	20	3
Fatiga	11	4
Náuseas	11	4
Acatisia	10	2
Visión borrosa	8	0
Hipersecreción salival	6	0
Mareos	5	1

Pacientes con trastorno autista
Los eventos adversos más comúnmente reportados en pacientes pediátricos (6 a 17 años) con trastorno autista tratados con aripiprazol por vía oral, se detallan en la tabla 3.

Tabla 3: eventos adversos más comúnmente observados (incidencia igual o mayor al 5 % y al menos dos veces mayor que el placebo) en pacientes pediátricos con trastorno autista tratados con aripiprazol

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos	
	Aripiprazol (n=212)	Placebo (n=101)
Sedación	21	4
Fatiga	17	2
Vómitos	14	7
Somnolencia	10	4
Temblor	10	0
Fiebre	9	1
Hipersalivación (babeo)	9	0
Disminución del apetito	7	2
Hipersecreción salival	6	1
Extrapiramidalismos	6	0
Letargia	5	0

Pacientes con Síndrome de la Tourette
Los eventos adversos más comúnmente reportados en pacientes pediátricos con Síndrome de la Tourette tratados con aripiprazol, se detallan en la tabla 4.

Tabla 4: eventos adversos más comúnmente observados (incidencia igual o mayor al 5 % y al menos dos veces mayor que el placebo) en pacientes pediátricos con Síndrome de la Tourette tratados con aripiprazol

Evento adverso	Porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos	
	Aripiprazol (n=121)	Placebo (n=72)
Sedación	13	6
Somnolencia	13	1
Náuseas	11	4
Cefalea	10	3
Nasofaringitis	9	0
Fatiga	8	0
Aumento del apetito	7	1

Pacientes en tratamiento con aripiprazol como terapia adjunta del Trastorno Depresivo Mayor
Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de aripiprazol como terapia adjunta en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (con una incidencia ≥ 5 % y al menos dos veces superior al placebo) fueron: acatisia, inquietud, insomnio, constipación, fatiga y visión borrosa.

Eventos adversos reportados luego de la comercialización
A continuación se enumeran una serie de eventos adversos reportados luego de que se comercializara el producto. Debido a que estos eventos se reportan de manera espontánea, no es posible estimar su real incidencia en la población, ni una relación causal con el aripiprazol. Entre estos eventos reportados, es posible mencionar: reacciones alérgicas (reacción anafiláctica, angioedema, laringoespasmo, prurito, urticaria, espasmo orofaríngeo), juego patológico, hipo y fluctuaciones de los niveles de glucosa.

SOBREDOSIFICACION
Los signos y síntomas más frecuentemente observados fueron vómitos, somnolencia y temblor. Otros clínicamente importantes fueron acidosis, agresión, incremento de la enzima hepática aspartato aminotransferasa, fibrilación auricular, bradicardia, coma, estado confusional, convulsión, hipertensión, hipocalemia, hipotensión, letargia, pérdida de la conciencia, prolongación del complejo QRS, prolongación del QT, neumonía aspirativa, paro respiratorio, epilepsia y taquicardia. El tratamiento de la sobredosis se basará en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada ventilación y oxigenación y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de una terapia con múltiples medicamentos. Se deberá hacer una monitorización cardiovascular inmediata incluyendo un ECG para evaluar la aparición de posibles arritmias. La supervisión y el monitoreo médico deben mantenerse hasta la recuperación. El tratamiento con carbón activado (50 g), administrado una hora después del aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41 % y el AUC en un 51 %, sugiriendo un tratamiento eficaz en la sobredosis. La hemodiálisis carecería de valor por la elevada unión proteica del aripiprazol y su metabolito principal.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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.

PRESENTACION
Envases con 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperaturas comprendidas 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.

Fecha de última revisión: 05.19.