Rexium®

Aripiprazol

VENTA BAJO RECETA

COMPRIMIDOS / SOLUCIÓN ORAL

VÍA ORAL

COMPOSICIÓN:

Cada mL de solución oral contiene:

Aripiprazol 1 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de Rexium 10 contiene:

Aripiprazol 10 mg; Excipientes c.s.

Cada comprimido de Rexium 15 contiene:

Aripiprazol 15 mg; Excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1A de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT2A de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1A y 5HT2A serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2C y 5HT7, α-1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina, pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

FARMACOCINÉTICA:

-Absorción: Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 hs de tomar la dosis. Sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación comprimido es del 87 %. La farmacocinética de aripiprazol no se ve afectada por comidas con alto contenido en grasas.

-Distribución: Aripiprazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 l/kg, lo cual indica una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y dehidro-aripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

-Biotransformación: Aripiprazol es metabolizado muy extensamente por el hígado, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Basados en estudios in vitro las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4. Aripiprazol es el principal sustrato en la circulación sistémica. En niveles estables, el metabolito activo dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40 % del AUC de aripiprazol en plasma.

-Eliminación: La semi-vida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75hs para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aprox de 146 hs para metabolizadores lentos del CYP2D6. Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con 14C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

Solución oral: Aripiprazol se absorbe bien cuando la solución se administra por vía oral. A dosis equivalentes, las concentraciones plasmáticas pico de aripiprazol (Cmax) en la solución fueron algo más altos, pero el área bajo la curva (AUC) fue equivalente al de los comprimidos. En relación al estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que compara la farmacocinética

de aripiprazol 30 mg solución oral y aripiprazol 30 mg comprimidos, el ratio solución/comprimidos de los valores de la media geométrica Cmax fue del 122 % (N = 30). Los datos farmacocinéticos de aripiprazol tras una dosis única fueron lineales y proporcionales a la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

-Población pediátrica: La farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años fue similar a la de los adultos después de la corrección por las diferencias de peso corporal.

-Pacientes de edad avanzada: No hay diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre pacientes de edad avanzada sanos y adultos de menor edad, ni se detectó en un análisis farmacocinético de población, ningún efecto relacionado con la edad en pacientes esquizofrénicos.

-Trastornos renales: Las características farmacocinéticas de aripiprazol y dehidro-aripiprazol se han encontrado similares en pacientes que padecen insuficiencia renal severa en comparación con sujetos jóvenes sanos.

-Trastornos hepáticos: En un estudio de dosis única en sujetos padeciendo varios niveles de cirrosis hepática (Child-Pugh clases A, B y C), no se ha detectado que la insuficiencia hepática tenga efectos significativos sobre la farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol, pero el estudio incluyó sólo 3 pacientes con cirrosis hepática clase C, lo que se considera insuficiente para sacar conclusiones de su capacidad metabólica.

-Sexo: No hay diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos sanos masculinos y femeninos ni hay ningún efecto detectable en cuanto al sexo en un análisis farmacocinético de población en pacientes esquizofrénicos.

-Tabaquismo: Una evaluación farmacocinética de la población no demuestra ninguna evidencia clínica significativa de los efectos de fumar en la farmacocinética de aripiprazol.

-Etnia: El estudio de la farmacocinética en humanos mostró que no hay ninguna evidencia de diferencias en la farmacocinética de aripiprazol relacionadas con la raza.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo.

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica. Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 mg/kg/día y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorgénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada. Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 mg/kg/día a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada o 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m2). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad in vitro. En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

Basándose en los resultados de una serie completa de ensayos estándar de genotoxicidad, aripiprazol se consideró no genotóxico. Aripiprazol no redujo la fertilidad en estudios de toxicidad reproductiva. Se ha observado toxicidad en el desarrollo, incluidos retraso en la osificación fetal dosis-dependiente y posibles efectos teratógenos en ratas, a exposiciones de dosis subterapéuticas (basadas en AUC) y en conejos a exposiciones de dosis 3 a 11 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínica máxima recomendada. Se produjo toxicidad maternal a dosis similares que las encontradas para la toxicidad de desarrollo.

INDICACIONES:

Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más; Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol; Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años o más.

POSOLOGÍA:

***Adultos:**

-Esquizofrenia: la dosis inicial recomendada es de 10 ó 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día, administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día.

-Episodios maníacos en el trastorno bipolar I: la dosis de inicio recomendada de aripiprazol es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas, en monoterapia o terapia

combinada. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg.

-Prevención de recaídas de episodios maníacos en el trastorno bipolar I: para prevenir las recaídas de episodios maníacos en pacientes que han estado tomando aripiprazol en monoterapia o terapia combinada, continuar con la misma dosis. Se deben considerar ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

***Población pediátrica:**

-Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más: La dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día, administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deben ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg. Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. Aripiprazol no está recomendado en pacientes menores de 15 años con esquizofrenia, debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

-Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años o más: la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día, administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor

de reacciones adversas significativas incluyendo eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP), somnolencia, fatiga y aumento de peso. Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica. Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol, por lo que no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años.

***Posología en poblaciones especiales:**

-Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente.

-Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

-Pacientes de edad avanzada: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos. -Sexo: No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

-Fumadores: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol.

-Ajuste de la dosis debido a interacciones: Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada. Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con inductores potentes del CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada.

MODO DE USO:

Este producto se debe administrar por vía oral, de preferencia a la misma hora cada día e independientemente de los alimentos. La solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración. La solución oral puede utilizarse como una alternativa en pacientes que tengan dificultad para tragar los comprimidos. Se debe administrar utilizando la jeringa dosificadora que acompaña al frasco.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes en adultos son: Cefalea, ansiedad, insomnio, náuseas, vómitos, mareos, inquietud, constipación y acatisia. Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos (incidencia mayor al 10%) son: Somnolencia, vómitos, cefalea, extrapiramidalismo, aumento del apetito, fatiga, aumento de peso, faringitis, insomnio y nauseas.

Tabla de reacciones adversas			
	Frecuentes	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia; Neutropenia; Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema de cara, prurito alérgico o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar; Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia; Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio; Ansiedad; Inquietud	Depresión; Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado; Juego patológico; Trastorno del control de los impulsos; Atracón; Compra compulsiva; Poriomanía; Agresión; Agitación; Nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso	Acatisia; Trastorno extrapiramidal; Temblor; Cefalea; Sedación; Somnolencia; Mareo	Disquinesia tardía; Distonía	Síndrome neuroléptico maligno; Convulsión de gran mal; Síndrome serotoninérgico; Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía; Fotofobia	Crisis oculógira
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida; Torsades de pointes; Arritmia ventricular; Parada cardiaca; Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda); Hipertensión; Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración; Laringoespasmo; Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento; Dispepsia; Náuseas; Hipersecreción salival; Vómitos		Pancreatitis; Disfagia; Diarrea; Molestia abdominal; Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática; Hepatitis; Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción; Reacción de fotosensibilidad; Alopecia; Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis; Mialgia; Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria; Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia); Dolor torácico; Edema periférico
Exploraciones complementarias			Peso disminuido; Ganancia de peso; Alanina aminotransferasa elevada; Aspartato aminotransferasa elevada; Gamma glutamiltransferasa elevada; Fosfatasa alcalina elevada; QT prolongado; Glucosa en sangre elevada; Hemoglobina glicosilada elevada; Fluctuación de la glucosa en sangre; Creatinfosfoquinasa aumentada

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha o aparición de Reacciones Adversas, es obligatorio notificar a farmacovigilancia@eticos.com.py/ Telef: +59591204971 para Laboratorio de Productos Eticos C.E.I.S.A. o a farmacovigilancia.dnvs@mspbs.gov.py para Dirección de Vigilancia Sanitaria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico, puede tardar entre varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

-Tendencias suicidas: La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo, y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio del tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol.

-Alteraciones cardiovasculares: Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardiaca, fallo cardíaco, o anormalidades de la conducción), enfermedad cerebrovascular, condiciones en las que puede predisponerse a pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos), o hipertensión, incluyendo acelerada o maligna. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos.

-Prolongación del intervalo QT: En ensayos clínicos de tratamiento con aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable a placebo. No obstante, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

-Discinesia tardía: En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

-Caídas: Aripiprazol puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas. Se debe

tener precaución al tratar a los pacientes con mayor riesgo, y se debe considerar una dosis inicial más baja (por ejemplo, pacientes ancianos o debilitados).

-Otros síntomas extrapiramidales (SEP): En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observó acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros SEP en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis y una estrecha monitorización clínica.

-Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos.

-Convulsiones: En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

-Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia: Aumento de mortalidad: En tres ensayos controlados con placebo de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita), o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

-Reacciones adversas cerebrovasculares: En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo, ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). Aripiprazol no está indicado para

el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

-Hiperglucemia y diabetes mellitus: Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Se debe monitorizar regularmente la glicemia en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

-Hipersensibilidad: Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos.

-Aumento de peso: El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis.

-Disfagia: La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol, por lo que este producto debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

-Adicción patológica al juego y otros trastornos del control de los impulsos: Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron: impulso sexual aumentado, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Si aparecen dichos impulsos mientras se está tomando aripiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento.

-Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH: A pesar de la alta frecuencia de co-morbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy escasos; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando

estos medicamentos son co-administrados.

-Excipientes:

Comprimidos: Este producto contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Solución oral:

-Este producto contiene propilenglicol. Su uso en grandes cantidades, requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal. Además, en casos de toxicidad, puede causar depresión del SNC, ototoxicidad y fallo cardiaco. La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol, puede provocar reacciones adversas graves en niños < 4 años;

-Este producto contiene sodio en pequeña cantidad, por lo que puede considerarse exento de sodio.

-Fertilidad, embarazo y lactancia:

-Embarazo: No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo, están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición;

-Lactancia: Aripiprazol se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con aripiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer;

-Fertilidad: Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:

Aripiprazol actúa sobre el SNC y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa.

RESTRICCIONES DE USO:

Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes, parkinsonismo, convulsiones, tromboembolismo venoso, y trastornos en la deglución.

INTERACCIONES:

-Debido al antagonismo del receptor α1-adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos medicamentos antihipertensivos.

-Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación.

-Debe utilizarse con precaución la administración concomitante de aripiprazol con otros medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol:

Famotidina, antagonista H2, bloqueante de los ácidos gástricos: reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no la enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores. -Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6: En un ensayo clínico en sujetos sanos, la quinidina, un inhibidor potente del CYP2D6, aumentó el AUC de aripiprazol

en 107 %, mientras que la Cmax no varió. La dosis de aripiprazol se debe reducir aprox a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina.

-Otros inhibidores potentes del CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

-Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4: Ketokonazol es un inhibidor potente de CYP3A4, por lo que cuando se considere la administración concomitante con aripiprazol, los posibles beneficios deben estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aprox a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis. En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante. Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones plasmáticas de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem) o del CYP2D6 (por ejemplo, escitalopram). Después de la administración concomitante con carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4, y de aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de Cmax y AUC para aripiprazol y dehidro-aripiprazol fueron más bajas. Por lo tanto, la dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros inductores potentes del CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan), se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. La administración concomitante de valproato o litio con aripiprazol no produjo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol y, por lo tanto, no es

necesario ajustar la dosis cuando se administran concomitantemente. Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, sobre todo en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos: En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos CYP2D6 (índice dextrometorfano /3-metoximorfinano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, aripiprazol y dehidroaripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, in vitro. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas. Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en sus concentraciones.

SOBREDOSIS:

-Signos y síntomas: Se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con aripiprazol, en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis involuntaria accidental con aripiprazol (hasta 195 mg) en niños sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.

-Manejo de una sobredosis: El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada

aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente. Carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la Cmax en 41 % y el AUC de aripiprazol en el 51 %.

Hemodiálisis: Aunque no hay información sobre los efectos de la hemodiálisis al tratar una sobredosis de aripiprazol, es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital mas cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelos. Tel.: (595-21) 220 418. Asunción - Paraguay.

PRESENTACIÓN:

-Caja conteniendo frasco x 200 mL de solución oral + 1 jeringa dosificadora.

-Caja conteniendo 30 comprimidos.

Almacenar a temperatura ambiente (menor a 30°C).

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Versión: 000 - Año: 2026

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - **Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)**

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.