

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aripiprazol Tarbis 5 mg comprimidos EFG  
Aripiprazol Tarbis 10 mg comprimidos EFG  
Aripiprazol Tarbis 15 mg comprimidos EFG  
Aripiprazol Tarbis 30 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aripiprazol Tarbis 5 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol  
Aripiprazol Tarbis 10 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol  
Aripiprazol Tarbis 15 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol  
Aripiprazol Tarbis 30 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol

#### **Excipiente con efecto conocido:**

Aripiprazol Tarbis 5 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 53,49 mg de lactosa monohidrato  
Aripiprazol Tarbis 10 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 106,98 mg de lactosa monohidrato  
Aripiprazol Tarbis 15 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 160,48 mg de lactosa monohidrato  
Aripiprazol Tarbis 30 mg comprimidos EFG: Cada comprimido contiene 320,96 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

5 mg: 5,3 mm, comprimidos redondos y planos, de color rosa pálido, con un peso de 75 mg.  
10 mg: 7 mm, comprimidos redondos biconvexos, de color rosa pálido, con un peso de 150 mg.  
15 mg: 8 mm, comprimidos redondos biconvexos, de color rosa pálido, ranurados por una cara, con un peso de 225 mg.  
30 mg: 9,5 mm, comprimidos redondos biconvexos, de color rosa pálido, con un peso de 450 mg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Aripiprazol Tarbis está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

*Esquizofrenia:* La dosis recomendada de inicio de Aripiprazol Tarbis 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 Tarbis 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.

*Población pediátrica:*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:* la dosis recomendada para Aripiprazol Tarbis 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 1mg/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 (ver sección 5.1).

Aripiprazol Tarbis 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 Tarbis no está recomendado en pacientes con esquizofrenia, menores de 15 años, debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

*Irritabilidad asociada con el trastorno autista:* la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años todavía no han sido establecidas. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación de la posología.

*Tics asociados con el trastorno de Tourette:* no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes entre 6 y 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

*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. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

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

*Pacientes de edad avanzada:* la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

*Sexo:* no es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

*Fumadores:* no es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de Aripiprazol Tarbis (ver sección 4.5).

Ajuste de la dosis debido a interacciones: Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada (ver sección 4.5).

Cuando se administra conjuntamente aripiprazol con potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada (ver sección 4.5).

#### Forma de administración

Los comprimidos de Aripiprazol Tarbis se administran por vía oral.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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 de terapias antipsicóticas, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos. Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo 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 anomalías 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. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomarse las correspondientes medidas preventivas.

#### Anormalidades de la conducción:

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar 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.

#### Otros síntomas extrapiramidales

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):

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. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. 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 medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos.

#### Convulsiones:

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, 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 (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) 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. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo 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). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol. Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extremos y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la

obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

#### Hipersensibilidad:

Al igual que otros medicamentos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos (ver sección 4.8).

#### Aumento de peso:

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia debido a la co-morbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1).

#### Disfagia:

Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociadas con el tratamiento de antipsicóticos incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego:

Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente (ver sección 4.8).

#### Lactosa:

Aripiprazol Tarbis comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Caídas:

El 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; ver sección 4.2).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes 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 de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8).

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 H<sub>2</sub>, 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 los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el 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, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107%, mientras que la C<sub>max</sub> no varió. El AUC y la C<sub>max</sub> de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32% y un 47%, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de 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*

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de aripiprazol en 63% y 37%, respectivamente. Aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de dehidro-aripiprazol en 77% y 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de 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 ó 3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante.

Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6.

#### *Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4*

Después de una administración concomitante con carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de C<sub>max</sub> y AUC para aripiprazol fueron 68% y 73% más bajas, respectivamente, si se compara con la administración de aripiprazol (30 mg) sólo. Del mismo modo, las medias geométricas de C<sub>max</sub> y AUC para dehidro-aripiprazol después de la co-administración de carbamazepina fueron 69% y 71% más bajas, respectivamente, que las de un tratamiento con aripiprazol sólo.

La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. De otros potentes inductores de CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutin, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, aumentos similares de dosis. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

#### *Valproato y litio*

No se han encontrado cambios clínicamente significativos si se administra conjuntamente aripiprazol con valproato o litio.

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

#### 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 sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfina), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol 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 las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento 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. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.



## Lactancia

Aripiprazol se excreta en la leche humana. Se debe advertir a las pacientes que no den el pecho si están tomando aripiprazol.

## Fertilidad

No hay datos de ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de aripiprazol en la fertilidad humana.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son acatisia y náuseas manifestándose cada una en más del 3% de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se producen con más frecuencia ( $\geq 1/100$ ) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica (\*):

La frecuencia de reacciones adversas listadas a continuación se definen siguiendo la siguiente clasificación: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

<b>Trastornos endocrinos:</b> <i>Poco frecuentes:</i> hiperprolactinemia
<b>Trastornos psiquiátricos:</b> <i>Frecuentes:</i> agitación, insomnio, ansiedad <i>Poco frecuentes:</i> depresión* <i>Frecuencia no conocida:</i> agresión
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b> <i>Frecuentes:</i> trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, cefalea
<b>Trastornos oculares:</b> <i>Frecuentes:</i> visión borrosa <i>Poco frecuentes:</i> fotofobia No conocida: crisis oclógira
<b>Trastornos cardíacos:</b> <i>Poco frecuentes:</i> taquicardia*
<b>Trastornos vasculares:</b> <i>Poco frecuentes:</i> hipotensión ortostática*
<b>Trastornos gastrointestinales:</b> <i>Frecuentes:</i> dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</b> <i>Poco frecuentes:</i> hipo
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b> <i>Frecuentes:</i> fatiga

#### Descripción de reacciones adverse seleccionadas



### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

*Esquizofrenia:* en un ensayo controlado a largo plazo de 52 semanas, los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron una incidencia global menor (25,8%) de SEP incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia, comparados con aquellos tratados con haloperidol (57,3%). En un ensayo controlado con placebo a largo plazo, de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 19% para pacientes tratados con aripiprazol y 13,1% para pacientes tratados con placebo. En otro ensayo controlado a largo plazo de 26 semanas, la incidencia de SEP fue de 14,8% para pacientes tratados con aripiprazol y 15,1% para pacientes tratados con olanzapina.

### *Acatisia*

En ensayos controlados con placebo, la incidencia de acatisia en pacientes con esquizofrenia fue de 6,2 % para aripiprazol y de 3,0 % para placebo.

### *Distonía*

*Efecto de clase:* en individuos susceptibles y durante los primeros días de tratamiento pueden producirse los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos de músculos. Los síntomas de distonía incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando a veces a contracción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden producirse a bajas dosis, ocurren más frecuentemente y con mayor gravedad con fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia y a mayores dosis. Se observa un elevado riesgo de distonía en los grupos de varones y edades más jóvenes.

### *Prolactina*

Durante los ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas y la experiencia poscomercialización se han observado aumentos y disminuciones en los niveles de prolactina sérica en comparación con los valores iniciales con aripiprazol (sección 5.1)

### *Parámetros de laboratorio*

La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experimentan potencialmente cambios clínicamente significativos en los parámetros lipídicos y rutinarios de laboratorio (ver sección 5.1) no revelan ninguna diferencia médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5% de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0% de pacientes que recibieron placebo.

### Otros hallazgos:

Se han notificado reacciones adversas durante el tratamiento con aripiprazol que son conocidos en asociación con la terapia antipsicótica, incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, convulsiones, reacciones adversas cerebrovasculares y aumento de mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia, hiperglucemia y diabetes mellitus (ver sección 4.4).

### Población pediátrica:

#### *Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más*

En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de efectos indeseables fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal

fueron notificadas como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), y sequedad de boca, aumento del apetito, y hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al del ensayo controlado con placebo a corto plazo.

En la población de adolescentes con esquizofrenia (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ( $< 3\text{ng/ml}$ ) y en hombres ( $< 2\text{ng/ml}$ ) fue 29,5% y 48,3%, respectivamente.

#### Post-comercialización:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la vigilancia post-comercialización. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico:	reacciones alérgicas (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema con inflamación de la lengua, edema en la lengua, edema en la cara, prurito, o urticaria)
Trastornos endocrinos:	hiperglicemia, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, coma diabético hiperosmolar
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	aumento de peso, pérdida de peso, anorexia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos:	agitación, nerviosismo, adicción al juego; intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso:	trastornos del lenguaje, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones tonicoclónicas generalizadas, síndrome serotoninérgico
Trastornos cardiacos:	prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco, torsades de pointes, bradicardia
Trastornos vasculares:	síncope, hipertensión, tromboembolismo venoso (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos respiratorios, torácicos mediastínicos:	espasmo orofaríngeo, laringoespasma, neumonía de aspiración
Trastornos gastrointestinales:	pancreatitis, disfagia, molestia abdominal, malestar de estómago, diarrea

Trastornos hepatobiliares:	fallo hepático, ictericia, hepatitis, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT), aumento de la fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	erupción cutánea, reacción de fotosensibilidad, alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	rabdomiólisis, mialgia, rigidez
Trastornos renales y urinarios:	incontinencia urinaria, retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:	síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	priapismo
Trastornos generales y lugar de administración:	trastorno de la regulación de la temperatura (por alteraciones en el ejemplo hipotermia, pirexia), dolor torácico, edema periférico
Exploraciones complementarias:	aumento de la creatina fosfoquinasa, aumento de los niveles de glucosa en sangre, fluctuación de los niveles de glucosa en sangre, aumento de la hemoglobina glicosilada

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

##### Signos y síntomas

En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización se ha identificado sobredosis aguda involuntaria o voluntaria con solo aripiprazol, en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin ningún desenlace fatal. 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 solo 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 C<sub>max</sub> en 41% y el AUC de aripiprazol en el 51%, esto sugiere que el carbón puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

#### 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

#### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia 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,  $\alpha$ -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.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del <sup>11</sup>C-racloprida, que es un ligando del receptor D2/D3, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Esquizofrenia

En tres ensayos de corta duración (de 4 a 6 semanas) controlados con placebo, con más de 1.228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77% y haloperidol 73%). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol (43%) que para haloperidol (30%). Las

puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

En un ensayo de 26 semanas, controlado con placebo, en pacientes adultos con esquizofrenia crónica estable, aripiprazol tuvo una reducción significativamente mayor en la tasa de recaída, 34% en el grupo de aripiprazol y 57% en el grupo placebo.

#### *Aumento de peso:*

En ensayos clínicos no se ha demostrado que aripiprazol induzca a un aumento de peso clínicamente relevante. En un ensayo multinacional, doble ciego, de 26 semanas, controlado con olanzapina, en 314 pacientes adultos con esquizofrenia, y donde el objetivo primario fue el aumento de peso, significativamente menos pacientes tuvieron al menos un 7% de aumento de peso sobre el basal (por ejemplo, un aumento de al menos 5,6 kg para un peso basal medio de aproximadamente 80,5 kg) con aripiprazol (N= 18 ó 13% de pacientes evaluables) comparados con olanzapina (N= 45 ó 33% de pacientes evaluables).

#### *Parámetros lipídicos:*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo en adultos, no se ha visto que aripiprazol haya inducido modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

-Colesterol Total: la incidencia de cambios de niveles normales ( $< 5,18$  mmol/l) a altos ( $\geq 6,22$  mmol/l) fueron del 2,5% para aripiprazol y del 2,8% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de  $-0,15$  mmol/l (95% CI:  $-0,182, -0,115$ ) con aripiprazol y  $-0,11$  mmol/l (95% CI:  $-0,148, -0,066$ ) con placebo.

-Triglicéridos en ayunas: la incidencia de cambios de niveles normales ( $< 1,69$  mmol/l) a altos ( $\geq 2,26$  mmol/l) fueron del 7,4% para aripiprazol y 7,0% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de  $-0,11$  mmol/l (95% CI:  $-0,182, -0,046$ ) para aripiprazol y  $-0,07$  mmol/l (95% CI:  $-0,148, 0,007$ ) para placebo.

-HDL: la incidencia de cambios de niveles normales ( $\geq 1,04$  mmol/l) a bajos ( $< 1,04$  mmol/l) fueron del 11,4% para aripiprazol y 12,5% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de  $-0,03$  mmol/l (95% CI:  $-0,046, -0,017$ ) para aripiprazol y  $-0,04$  mmol/l (95% CI:  $-0,056, -0,022$ ) para placebo.

-LDL en ayunas: la incidencia de cambios de niveles normales ( $< 2,59$  mmol/l) a altos ( $\geq 4,14$  mmol/l) fueron del 0,6% para aripiprazol y 0,7% para placebo, además el cambio medio desde la basal fue de  $-0,09$  mmol/l (95% CI:  $-0,139, -0,047$ ) para aripiprazol y  $-0,06$  mmol/l (95% CI:  $-0,116, -0,012$ ) para placebo.

#### *Prolactina*

En todos los ensayos, se evaluaron los niveles de prolactina de todas las dosis de aripiprazol (n = 28.242). La incidencia de hiperprolactinemia o de niveles séricos de prolactina mayores en pacientes tratados con aripiprazol (0,3%) fue similar a la del placebo (0,2%). En los pacientes que recibían aripiprazol, la mediana de tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 42 días y la mediana de duración fue de 34 días.

La incidencia de hipoprolactinemia o de niveles séricos de prolactina inferiores en pacientes tratados con aripiprazol fue del 0,4%, en comparación con el 0,02% para los pacientes tratados con placebo. En aquellos pacientes que recibían aripiprazol, la mediana de tiempo transcurrido hasta su aparición fue de 30 días y la mediana de duración fue de 194 días.

## Población pediátrica

### Esquizofrenia en adolescentes

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74% del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de extensión del ensayo abierto.

### Irritabilidad asociada con el trastorno autista en pacientes pediátricos (ver sección 4.2):

Aripiprazol fue estudiado en pacientes de 6 a 17 años en dos ensayos clínicos de 8 semanas de duración, controlados con placebo [uno de dosis flexible (2-15 mg / día) y uno de dosis fija (5, 10 ó 15 mg / día)], y en un ensayo clínico abierto de 52 semanas de duración. La dosificación en estos ensayos se inició con 2 mg/día, aumentando a 5 mg/día después de una semana y con posteriores incrementos semanales de 5 mg/día sobre la dosis previa. Más del 75% de los pacientes presentaban una edad inferior a los 13 años. Aripiprazol demostró una eficacia estadísticamente superior en comparación con placebo en la subescala "Aberrant Behaviour Checklist Irritability". Sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo no ha sido establecida. El perfil de seguridad incluyó el aumento de peso y los cambios en los niveles de prolactina. La duración del estudio de seguridad a largo plazo se limitó a 52 semanas. En los ensayos conjuntos, la incidencia de niveles séricos bajos de prolactina en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) en los pacientes tratados con aripiprazol fue 27/46 (58,7%) y 258/298 (86,6%), respectivamente. En los ensayos controlados con placebo, el aumento medio de peso fue de 0,4 kg para el grupo placebo y de 1,6 kg para el grupo con aripiprazol.

Aripiprazol también fue estudiado en un ensayo de mantenimiento a largo plazo, controlado con placebo. Después de una estabilización de 13-26 semanas con aripiprazol (2-15 mg/día) los pacientes con una respuesta estable fueron tanto mantenidos en tratamiento con aripiprazol como sustituidos a tratamiento con placebo durante 16 semanas más. Las tasas de recaída de Kaplan-Meier en la semana 16 fueron del 35 % para aripiprazol y del 52 % para placebo; el porcentaje de riesgo de recaída dentro de las 16 semanas (aripiprazol/placebo) fue de 0,57 (diferencia no estadísticamente significativa). La media de peso ganado durante la fase de estabilización (hasta 26 semanas) con aripiprazol fue de 3,2 kg, y se observó un incremento medio adicional de 2,2 kg con aripiprazol comparando con 0,6 kg con placebo en la segunda fase del ensayo (16 semanas). Se notificaron principalmente síntomas extrapiramidales durante la fase de estabilización en el 17 % de los pacientes, con temblor en un 6,5 %.

### Tics asociados con el trastorno de Tourette en pacientes pediátricos (ver sección 4.2)

La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics (TTS, por sus siglas en inglés) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) antes de iniciar el estudio.

Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 8 en la TTS-YGTSS en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg ó 10 mg) y de 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg ó 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 32; placebo: n = 29) también se evaluó con un rango de dosis flexible de 2 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 10 semanas de duración, llevado a cabo en Corea del Sur. Los pacientes tenían entre 6 y 18 años de edad y presentaban una puntuación media de 29 en la TTS-YGTSS antes de iniciar el estudio. El grupo de aripiprazol mostró una mejoría de 14,97 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 10 en la TTS-YGTSS frente a una mejoría de 9,62 en el grupo de placebo.

En ninguno de los dos ensayos de corta duración se ha establecido la relevancia clínica de los resultados de la eficacia, si se tiene en cuenta la magnitud del efecto del tratamiento frente al amplio efecto placebo y la poca claridad de los efectos relativos al funcionamiento psicosocial. No se dispone de datos a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad de aripiprazol en este trastorno fluctuante.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Aripiprazol en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esquizofrenia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Aripiprazol se absorbe bien y el pico plasmático se alcanza tras 3-5 horas de tomar la dosis. Aripiprazol 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 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6.



El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 ml/min/kg, y principalmente hepático.

Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con  $^{14}\text{C}$ , 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.

#### 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 de 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.

##### *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.

##### *Raza y fumadores:*

Una evaluación farmacocinética de la población con aripiprazol ha revelado que no hay evidencias clínicas significativas relacionadas con la raza ni con el hecho de fumar.

##### *Insuficiencia renal:*

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.

##### *Insuficiencia hepática:*

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, esto es insuficiente para sacar conclusiones de su capacidad metabólica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos 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. Éstos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 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 tumorigénica más alta en hembras de rata fue 7 veces la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la coleditiasis 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 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada ó 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato,  
Almidón de maíz,  
Celulosa microcristalina,  
Hidroxipropilcelulosa,  
Estearato de magnesio,  
Óxido de hierro rojo (E-172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Aripiprazol Tarbis 5 mg comprimidos y Aripiprazol Tarbis 10 mg comprimidos: Cada envase contiene 28 y 30 comprimidos, acondicionados en blisters aluminio-aluminio.

Aripiprazol Tarbis 15 mg comprimidos y Aripiprazol Tarbis 30 mg comprimidos: Cada envase contiene 14 y 28 comprimidos, acondicionados en blisters aluminio-aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TARBIS FARMA, S.L.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028 Barcelona  
España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2015

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2020