

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atildon Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG

Atildon Flas 15 mg comprimidos bucodispersables EFG

Atildon Flas 30 mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Atildon Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipientes con efecto conocido:

2 mg de aspartamo (E-951) por comprimido bucodispersable.

16,6 mg de maltosa por comprimido bucodispersable.

*Atildon Flas 15 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipientes con efecto conocido:

3 mg de aspartamo (E-951) por comprimido bucodispersable.

24,9 mg de maltosa por comprimido bucodispersable.

*Atildon Flas 30 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de aripiprazol.

Excipientes con efecto conocido:

6 mg de aspartamo (E-951) por comprimido bucodispersable.

49,8 mg de maltosa por comprimido bucodispersable.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos bucodispersables.

*Atildon Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Comprimidos redondos, rosas y biconvexos de 7,1mm de diámetro, grabados con “10” en una cara.

*Atildon Flas 15 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Comprimidos redondos, amarillos, y biconvexos de 8,1mm de diámetro, grabados con “15” en una cara.

*Atildon Flas 30 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Comprimidos redondos, rosas y biconvexos de 10,1mm de diámetro, grabados con “30” en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Atildon Flas está indicado para el 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 (ver sección 5.1).

Atildon Flas está indicado para el tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o mayores (ver sección 5.1).

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Adultos*

*Esquizofrenia:* la dosis recomendada de inicio de aripiprazol 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. El 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 ciertos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder de 30 mg.

*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 (ver sección 5.1). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder de 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 el tratamiento con la misma dosis. Los ajustes de la posología diaria, incluyendo reducción de la dosis, se deben considerar basándose en el estado clínico.

#### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y mayores:* la dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe iniciarse con 2 mg (usando un medicamento adecuado que contenga aripiprazol) 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 deberían ser administrados en incrementos de 5 mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1).

El 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 ciertos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

El aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años ya que no se disponen de datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8 y 5.1).

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día administrada una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe iniciarse con 2 mg (usando un medicamento adecuado que contenga aripiprazol) durante 2 días, incrementando a 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 SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, sólo se debe tomar dosis superiores a 10 mg/día en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por lo tanto, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

### Poblaciones especiales

#### *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 diaria de 30 mg con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia renal.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La seguridad y eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia o episodios maníacos en Trastorno Bipolar I en pacientes de 65 años o mayores, no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población, se debe considerar una dosis inicial más baja cuando los factores clínicos lo justifiquen (ver sección 4.4).

#### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mujeres en comparación con los pacientes hombres (ver sección 5.2).

#### *Fumadores*

De acuerdo con la ruta metabólica de aripiprazol, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes fumadores (ver sección 4.5).

#### *Ajuste de la dosis debido a interacciones*

Cuando se produce la administración concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A4 o CYP2D6 con aripiprazol, debe reducirse la dosis de aripiprazol. Cuando se retiren los inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6 del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe entonces aumentarse (ver sección 4.5). Cuando se produce la administración concomitante de fuertes inductores de CYP3A4 con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe aumentarse. Cuando se retiren los inductores de CYP3A4 del tratamiento combinado, la dosis de aripiprazol debe entonces reducirse a la dosis recomendada (ver sección 4.5).

### Forma de administración

Atildon Flas se administra por vía oral.

Los comprimidos bucodispersables se deben colocar en la boca, sobre la lengua, donde se disolverán rápidamente en la saliva. Se pueden tomar con o sin líquidos. Extraer el comprimido bucodispersable intacto de la boca es difícil. Puesto que el comprimido bucodispersable es frágil, debe tomarse inmediatamente después de abrir el blíster. En caso contrario, disuelva el comprimido en agua y beba la suspensión resultante.

Los comprimidos bucodispersables pueden utilizarse como una alternativa a los comprimidos Atildon Flas en los pacientes que tengan dificultad para tragar los comprimidos Atildon Flas (ver sección 5.2).

### **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**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría de la condición clínica del paciente puede tardar de varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente monitorizados 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 se ha detectado poco después de la administración inicial o del cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos.

##### Trastornos cardiovasculares

El aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con una 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 los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluida la acelerada o maligna. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con la administración de medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan 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, y deben tomarse las correspondientes medidas preventivas.

##### Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos del aripiprazol, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable a la del placebo. Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8).

##### 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 (ver sección 4.8). 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 que está tomando 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 antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros del SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardiaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis), e insuficiencia renal aguda. No obstante, también se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiolisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos del SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales del SNM, se debe interrumpir el uso de todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol.

### Crisis

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de crisis durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes con historia de trastornos convulsivos o con condiciones asociadas a crisis (ver sección 4.8).

### 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) del 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 el 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 (p. ej., fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía) (ver sección 4.8).

#### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej. ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, 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 en estos ensayos. 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 (ver sección 4.8).

El aripiprazol no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a 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. 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 incidencias de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia (incluyendo diabetes) o de valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con el placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de las reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. En pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus se deben monitorizar regularmente por el empeoramiento en el control de la glucosa (ver sección 4.8).

### Hipersensibilidad

La hipersensibilidad con el aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos (ver sección 4.8).

### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar debido a las comorbilidades, el uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, un estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la etapa de post-comercialización entre los pacientes a los que se les prescribió aripiprazol. Tras observarlo, se ha producido generalmente en aquellos pacientes con factores de riesgo significativos tales como historia de diabetes, trastorno de tiroides o adenoma de hipófisis. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha demostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, el aripiprazol ha demostrado estar

relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han relacionado con el uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo el aripiprazol. Debe ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

### Adicción al juego y otros trastornos del control de impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, en particular por los juegos de azar, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman aripiprazol. Otros impulsos, informados, incluyen: aumento de los impulsos sexuales, compras compulsivas, atracones o alimentación compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los prescriptores pregunten a los pacientes o/a sus cuidadores específicamente sobre el desarrollo de nuevos o mayores impulsos de juego, impulsos sexuales, compras compulsivas, atracones o alimentación compulsiva u otros impulsos mientras reciben tratamiento con aripiprazol. Cabe señalar que los síntomas de control de impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente; sin embargo, en algunos casos, se informó que los impulsos cesaron cuando se redujo la dosis o se suspendió el medicamento. Pueden producirse trastornos del control de impulsos en daño al paciente y otros si no se reconoce. Considere la reducción de la dosis o la interrupción del medicamento si un paciente desarrolla tales impulsos mientras toma aripiprazol (ver sección 4.8).

### Pacientes con comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

A pesar de la alta frecuencia de comorbilidad asociada al Trastorno Bipolar I y al TDAH, los datos de seguridad sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes son muy limitados; por lo tanto, debe tenerse extrema precaución cuando se co-administran estos medicamentos.

### 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).

### Aspartamo

El aspartamo es una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

### Maltosa

Este medicamento contiene maltosa. Los pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, el aripiprazol tiene el potencial de aumentar el efecto de ciertos medicamentos antihipertensivos.

Dados los efectos primarios del aripiprazol sobre el SNC, se debe tener precaución al administrar aripiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción sobre el SNC con reacciones adversas coincidentes, como la sedación (ver sección 4.8).

Si el aripiprazol se administra de manera concomitante con medicamentos conocidos por provocar la prolongación del intervalo QT o desequilibrio electrolítico, se debe tener precaución.

#### Posibilidad de otros medicamentos para interactuar con aripiprazol

Un bloqueante de los ácidos gástricos, la famotidina antagonista H<sub>2</sub>, reduce la tasa de absorción del aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente relevante. El aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no las enzimas CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis para fumadores.

#### *Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6*

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un fuerte inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC del aripiprazol un 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. De otros fuertes inhibidores de CYP2D6, como la fluoxetina o paroxetina, se pueden esperar efectos similares y por lo tanto, deben aplicarse reducciones de dosis similares.

#### *Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4*

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un fuerte inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> del aripiprazol en 63% y 37%, respectivamente. La AUC y la C<sub>max</sub> del dehidro-aripiprazol aumentaron un 77% y 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de fuertes 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 fuerte inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe ser mayor que el posible riesgo para el paciente. Cuando se produzca la administración concomitante de ketoconazol con aripiprazol, se debe reducir la dosis de aripiprazol a aproximadamente la mitad de la dosis prescrita. Otros fuertes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, podrían tener efectos similares y por lo tanto, deberían aplicarse reducciones similares de dosis (ver sección 4.2).

En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 ó CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior a la iniciación del tratamiento concomitante.

Cuando se utilizan inhibidores débiles del CYP3A4 (p. ej., diltiazem) o del CYP2D6 (p.ej., escitalopram) de forma concomitante con aripiprazol, se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones en plasma de aripiprazol.

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

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

La dosis de aripiprazol se debe duplicar cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. La administración concomitante de aripiprazol y otros inductores de 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. En cuanto se interrumpan los inductores fuertes de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

#### *Valproato y litio*

Al administrar de manera concomitante valproato o litio con aripiprazol, no hubo un cambio clínicamente significativo en la concentración de aripiprazol, y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

#### Posibilidad de aripiprazol para interactuar con otros medicamentos

En ensayos clínicos con dosis de 10-30 mg / día de aripiprazol no tuvieron un efecto significativo sobre el metabolismo de los sustratos de CYP2D6 (relación dextrometorfano / 3-metoximorfino), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, aripiprazol y deshidroaripiprazol no mostraron potencial para alterar el metabolismo mediado por CYP1A2 in vitro. Por tanto, es poco probable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administró aripiprazol concomitantemente con valproato, litio o lamotrigina, no hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina.

#### *Síndrome serotoninérgico*

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes que toman aripiprazol, y posibles signos y síntomas de esta condición pueden tener lugar especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos, como inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina / inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina noradrenalina (ISRS/IRSN), o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

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

### Embarazo

No se dispone de ensayos adecuados y bien controlados con aripiprazol en mujeres embarazadas. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con el aripiprazol. Los estudios realizados en animales no pudieron excluir el potencial desarrollo de toxicidad (ver sección 5.3). Se debe recomendar a las pacientes que comuniquen a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a la insuficiente información de seguridad en humanos y las preocupaciones planteadas por los estudios reproductivos en animales, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluido el aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se ha notificado agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. Por consiguiente, los recién nacidos se deben monitorizar cuidadosamente (ver sección 4.8).

### Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o 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.

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

Aripiprazol actúa sobre el sistema nervioso central 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, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento (ver sección 4.8).

#### 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.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las incidencias de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) asociadas con la terapia con aripiprazol se tabulan a continuación. La tabla se basa en los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos y / o el uso posterior a la comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran a continuación según su clasificación de órganos y sistemas y su frecuencia; muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización no se puede determinar puesto que derivan de estudios espontáneos. Consecuentemente, la frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica como “no conocida”.

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica (p. ej. reacción anafiláctica, angioedema incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema del rostro, prurito alérgico o urticaria)
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Trastorno del control de impulsos Atracones Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oculógira
<b>Trastornos cardiacos</b>		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida Torsades de pointes Arritmias ventriculares Parada cardiaca Bradicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Priapismo

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej. hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>			Disminución de peso Aumento de peso Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la gamma-glutamyltransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina QT prolongado Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Adultos

##### *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.

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5% en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3% en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 26,6% en pacientes tratados con aripiprazol y de 17,6% para aquellos tratados con litio. En la fase de mantenimiento a largo plazo de 26 semanas de duración de un ensayo controlado con placebo, la incidencia de SEP fue de 18,2% en pacientes tratados con aripiprazol y de 15,7% en pacientes tratados con placebo.

##### *Acatisia*

En ensayos controlados con placebo, la incidencia de acatisia en pacientes con trastorno bipolar fue de 12,1% con aripiprazol y de 3,2% con placebo. En pacientes con esquizofrenia la incidencia de acatisia fue de 6,2% para aripiprazol y de 3,0% para placebo.

##### *Distonía*

Efecto de clase: los síntomas de distonía, contracciones prolongadas anormales de grupos de músculos pueden producirse en individuos susceptibles durante los primeros pocos días de tratamiento. 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 dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor gravedad con la alta potencia y a mayores dosis de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un elevado riesgo de distonía aguda en los grupos de varones y de edades más jóvenes.

### *Prolactina*

Durante los ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas y la experiencia post-comercialización, se han observado tanto aumentos como disminuciones de la prolactina en suero en comparación con los niveles de referencia con aripiprazol (sección 5.1).

### *Parámetros de laboratorio*

Las comparaciones entre el aripiprazol y el placebo en las proporciones de pacientes que experimentan potencialmente cambios significativos clínicamente en los parámetros rutinarios de laboratorio y lipídicos (ver sección 5.1) no revelaron diferencias medicamente importantes. Se observaron incrementos de la CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5% de los pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0% de los pacientes que recibieron placebo.

### Población pediátrica

#### *Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y mayores*

En un ensayo a corto plazo controlado con placebo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que recibieron aripiprazol 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 boca seca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al observado en el ensayo a corto plazo controlado con placebo.

El perfil de seguridad en un ensayo a largo plazo, doble ciego, controlado con placebo fue también similar excepto por las siguientes reacciones que se manifestaron más frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibieron placebo: peso disminuido, insulina elevada en sangre, arritmia y leucopenia fueron notificadas como frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

En la población adolescente con esquizofrenia estudiada (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres ( $< 3$  ng/ml) y en hombres ( $< 2$  ng/ml) fueron 29,5% y 48,3%, respectivamente. En la población adolescente (13-17 años) con esquizofrenia con exposición al aripiprazol de 5 a 30 mg durante hasta 72 meses, la incidencia de bajos niveles de prolactina en suero en mujeres ( $< 3$  ng/ml) y hombres ( $< 2$  ng/ml) fue de 25,6% y 45,0%, respectivamente. En dos ensayos de larga duración en pacientes adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar tratados con aripiprazol, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres ( $< 3$  ng/ml) y hombres ( $< 2$  ng/ml) fue del 37,0 % y 59,4 %, respectivamente.

#### *Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más*

La frecuencia y el tipo de reacciones adversas en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) somnolencia (23,0%), trastorno extrapiramidal (18,4%), acatisia (16,0%), y fatiga (11,8%); y frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) dolor abdominal superior, frecuencia cardíaca aumentada, aumento de peso, aumento del apetito, sacudidas musculares y disquinesia.

Las siguientes reacciones adversas tuvieron una posible relación de dosis respuesta; trastorno extrapiramidal (las incidencias fueron 10 mg: 9,1%, 30 mg: 28,8%, placebo: 1,7 %); y acatisia (las incidencias fueron 10 mg: 12,1%, 30 mg: 20,3%, placebo: 1,7 %).

Los cambios medios de peso en adolescentes con Trastorno Bipolar I a las 12 y 30 semanas con aripiprazol fueron 2,4 kg y 5,8 kg, y con placebo 0,2 kg y 2,3 kg, respectivamente.

En la población pediátrica la somnolencia y fatiga se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con trastorno bipolar en comparación a los pacientes con esquizofrenia.

En la población pediátrica bipolar (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue de 28,0 % y 53,3 %, respectivamente.

#### *Juego patológico y otros trastornos del control de impulsos.*

En pacientes tratados con aripiprazol, pueden producirse ludopatía, hipersexualidad, compras compulsivas y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

#### 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: <https://www.notificaram.es>

## **4.9. Sobredosis**

### Signos y síntomas

En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, se ha identificado sobredosis aguda accidental o intencionada 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 arterial, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis accidental en niños con solo aripiprazol (hasta 195 mg) sin ningún desenlace fatal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.

### Tratamiento de una sobredosis

El tratamiento de una sobredosis debe concentrarse en una terapia de apoyo, manteniendo una aireación, oxigenación y ventilación adecuada, y el control de los síntomas. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Por lo tanto 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 del aripiprazol, disminuyó la  $C_{max}$  alrededor del 41% y el AUC alrededor del 51%, lo que 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 la hemodiálisis 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: Psicolépticos, otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12.

## Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y el Trastorno Bipolar I está mediada a través de una combinación de agonismo parcial de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina y antagonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina. El aripiprazol presentaba las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. El aripiprazol presentaba una alta afinidad de unión *in vitro* por los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> de la dopamina, los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina y una moderada afinidad por los receptores D<sub>4</sub> de la dopamina, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub> de la serotonina, alfa-1 adrenérgicos y receptores H<sub>1</sub> de la histamina. El aripiprazol también presentó una afinidad de unión moderada por el lugar de recaptación de serotonina y no se apreció 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 del aripiprazol.

Las 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 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

## Eficacia clínica y seguridad

### Adultos

#### *Esquizofrenia*

En tres ensayos a corto plazo (de 4 a 6 semanas) controlados con placebo, con más de 1.228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, el aripiprazol se relacionó con mejorías de los síntomas psicóticos estadísticamente significativa mayores, en comparación con el placebo.

El 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 tratamiento. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento a las 52 semanas 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 *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), mostraron una mejoría significativa con respecto al haloperidol.

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

#### *Aumento de peso*

En ensayos clínicos no se ha demostrado que el aripiprazol induzca un aumento de peso clínicamente relevante. En un ensayo de 26 semanas, controlado con olanzapina, doble ciego, multinacional de esquizofrenia que incluyó 314 pacientes adultos, 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 (es decir, un aumento de al menos 5,6 kg para un peso basal medio de ~80,5 kg) con aripiprazol (n = 18 ó 13% de los pacientes evaluables), comparados con olanzapina (n = 45 ó 33% de los pacientes evaluables).

#### *Parámetros lipídicos*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos obtenidos en ensayos clínicos con adultos, controlados con placebo, el aripiprazol no demuestra haber inducido modificaciones clínicamente relevantes en los niveles de colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL).

#### *Prolactina*

Los niveles de prolactina se evaluaron en todos los ensayos de todas las dosis de aripiprazol (n=28.242). La incidencia de hiperprolactinemia o prolactina elevada en suero 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 prolactina disminuida en suero 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.

#### *Episodios maníacos en pacientes con Trastorno Bipolar I*

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con dosis flexibles, y controlados con placebo, el aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto al placebo en la reducción de los síntomas maníacos después de 3 semanas. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin características psicóticas, y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija, y controlado con placebo, con pacientes que presentaban un episodio maníaco o mixto de Trastorno Bipolar I, el aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración, controlados con placebo y fármaco activo, en pacientes con episodio maníaco o mixto de Trastorno Bipolar I, con o sin características psicóticas, el aripiprazol demostró una eficacia superior al placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12. El aripiprazol también demostró una proporción de pacientes comparable en remisión sintomática de manía, a la del litio o el haloperidol en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes con un episodio maníaco o mixto de Trastorno Bipolar I, con o sin características psicóticas, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles séricos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento complementario resultó en una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

En un ensayo de 26 semanas, controlado con placebo, seguido de una extensión de 74 semanas, en pacientes maníacos que alcanzaron la remisión con aripiprazol durante una fase de estabilización previa a la aleatorización, el aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, principalmente en la prevención de recaídas en la manía, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de recaídas en la depresión.

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban un episodio maníaco o mixto de Trastorno Bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS (Escala de calificación de Young Mania) y MADRS  $\leq$  12) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas consecutivas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente al placebo con una disminución del riesgo de un 46% (tasa de riesgo de 0,54) en prevenir la recaída en el trastorno bipolar y una disminución del riesgo de un 65% (tasa de riesgo de 0,35) en prevenir la recaída en la manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de recaída en la depresión. El aripiprazol adyuvante demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de el Clinical Global Impression - Versión bipolar (ICG-BP). La gravedad de la Enfermedad (SOI; manía). En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del estado de ánimo. Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del estado de ánimo con aripiprazol doble ciego o placebo. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del estado de ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato. Los porcentajes de Kaplan-Meier en la

reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16% con aripiprazol + litio y de un 18% con aripiprazol + valproato comparado con un 45% con placebo + litio y un 19% con placebo + valproato.

### 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, el aripiprazol se relacionó con una mejoría estadísticamente significativa mayor en los síntomas psicóticos, en comparación con el placebo. 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.

En un ensayo de 60 a 89 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en sujetos adolescentes (n = 146; edades 13-17 años) con esquizofrenia, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de rebrote de los síntomas psicóticos entre los grupos de aripiprazol (19,39%) y placebo (37,50%). La estimación puntual del cociente de riesgos instantáneos (CRI) (Hazard Ratio) fue de 0,461 (intervalo de confianza del 95 %, 0,242-0,879) en la población completa. En el análisis de subgrupos la estimación puntual del CRI fue de 0,495 para los sujetos de 13 a 14 años de edad en comparación con 0,454 para los sujetos de 15 a 17 años de edad. Sin embargo, la estimación del CRI para el grupo de menor edad (13-14 años) no fue precisa, reflejando el menor número de sujetos incluidos en dicho grupo (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), y el intervalo de confianza de dicha estimación (con valores comprendidos entre 0,151 y 1,628) no permitió extraer conclusiones sobre la presencia de un efecto terapéutico. En cambio, el intervalo de confianza del 95% del CRI en el subgrupo de mayor edad (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) fue de 0,242 a 0,879 y, por lo tanto, puede deducirse un efecto terapéutico en pacientes de mayor edad.

#### *Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en niños y adolescentes*

El aripiprazol se estudió en un ensayo de 30 semanas de duración, controlado con placebo, en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) para el Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos y con o sin características psicóticas, y con una puntuación Y-MRS  $\geq 20$  a nivel basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con comorbilidad existente de TDAH.

El aripiprazol fue superior al placebo en el cambio desde el valor basal en la semana 4 y en la semana 12 en la puntuación total de Y-MRS. En un análisis post-hoc, la mejora sobre el placebo fue más pronunciada en los pacientes con comorbilidad asociada al TDAH en comparación con el grupo sin TDAH, donde no hubo diferencias con el placebo. No se estableció la prevención de la recaída.


Los eventos adversos más frecuentes derivados del tratamiento entre los pacientes que recibieron 30 mg fueron trastorno extrapiramidal (28,3%), somnolencia (27,3%), cefalea (23,2%) y náuseas (14,1%). El aumento de peso medio en el intervalo de tratamiento de 30 semanas fue 2,9 kg en comparación con 0,98 kg en los pacientes tratados con placebo.

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

El 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 hasta la dosis objetivo. Más del 75 % de los pacientes presentaban una edad inferior a los 13 años. El aripiprazol demostró una eficacia estadísticamente superior en comparación con placebo en la sub-escala 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 de 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 con placebo y de 1,6 kg con aripiprazol.

El 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 mantenidos en tratamiento con aripiprazol o sustituidos por placebo durante 16 semanas más. Las tasas de recaída de Kaplan-Meier en la semana 16 fueron del 35% para el aripiprazol y del 52% para el 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 en comparación con los 0,6 kg con placebo en la segunda fase del ensayo (16 semanas). Los síntomas extrapiramidales se notificaron principalmente durante la fase de estabilización en el 17% de los pacientes, de los cuales un 6,5% padecieron temblores..

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

La eficacia de aripiprazol se estudió en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) 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) como valor basal. El aripiprazol demostró una mejoría de 13,35 en el cambio de TTS-YGTSS desde el valor basal hasta la semana 8, en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg o 10 mg), y una mejoría de 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg o 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

La eficacia del 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 de 10 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 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 como valor basal. El grupo del aripiprazol mostró una mejoría de 14,97 en el cambio de TTS-YGTSS desde el valor basal hasta la semana 10, frente a una mejoría de 9,62 en el grupo de placebo.

En ninguno de estos 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 del aripiprazol en este trastorno fluctuante.

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con aripiprazol en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esquizofrenia y en el tratamiento del trastorno bipolar afectivo (ver sección 4.2 para información sobre el uso en población pediátrica).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Aripiprazol comprimido bucodispersable es bioequivalente a aripiprazol comprimidos, con una velocidad y grado de absorción similar. Se debe tomar aripiprazol comprimidos bucodispersables como una alternativa a aripiprazol comprimidos.

### Absorción

El aripiprazol se absorbe bien, alcanzando la concentración plasmática pico tras 3-5 horas después de tomar la dosis. El aripiprazol experimenta un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del comprimido es del 87%. La farmacocinética del aripiprazol no se ve afectada por comida con alto contenido en grasas.

### Distribución

El aripiprazol se distribuye ampliamente por todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 l/kg, indicando una extensa distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, la unión del aripiprazol y dehidro-aripiprazol a las proteínas séricas es superior al 99 %, uniéndose principalmente con la albúmina.

### Metabolismo o Biotransformación

El aripiprazol es metabolizado 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 del aripiprazol y la N-dealquilación es catalizada por CYP3A4. El aripiprazol es la fracción del medicamento predominante en la circulación sistémica. En estado estacionario, dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, representa aproximadamente el 40% del AUC del aripiprazol en plasma.

### Eliminación

La semi-vida de eliminación media del aripiprazol es de aproximadamente 75 horas en metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6.

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

Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 27% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60% en las heces. Menos del 1% del aripiprazol inalterado se excretó en orina y aproximadamente un 18% se recuperó inalterado en las heces.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

No hay diferencias en la farmacocinética del 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 ha revelado ninguna evidencia de efectos clínicamente significativos del tabaquismo sobre la farmacocinética del aripiprazol.

#### *Etnia*

Una evaluación farmacocinética de la población no ha mostrado ninguna evidencia de diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética del aripiprazol.

#### *Trastornos renales*

Las características farmacocinéticas del aripiprazol y dehidro-aripiprazol han revelado ser similares en pacientes que padecen insuficiencia renal grave 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 un efecto significativo sobre la farmacocinética del aripiprazol y dehidro-aripiprazol, pero el estudio incluyó sólo 3 pacientes con cirrosis hepática clase C, que es insuficiente para extraer conclusiones sobre 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 seguridad farmacológica, 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 suficientemente los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos eran limitados o no tenían relevancia para uso clínico. Estos 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 media en el estado estacionario a 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 a la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición en humanos a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos del 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 estado estacionario 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 hidroximetabolitos del aripiprazol 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 del aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o reacciones adversas sobre el desarrollo.

Basándose en los resultados de una serie completa de ensayos estándar de genotoxicidad, el aripiprazol se consideró no genotóxico. El 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 de 3 a 11 veces el AUC media en estado estacionario de la dosis clínica máxima recomendada. Se produjo toxicidad maternal a dosis similares a las encontradas para la toxicidad para el desarrollo.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Atildon Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Maltosa cristalina  
Crospovidona  
Croscarmelosa sódica  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Xilitol  
Aspartamo (E-951)  
Sabor a cereza  
Acesulfamo potásico  
Óxido de hierro rojo (E-172)  
Talco  
Fumarato de estearilo y sodio

#### *Atildon Flas 15 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Maltosa cristalina  
Crospovidona  
Croscarmelosa sódica  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Xilitol  
Aspartamo (E-951)  
Sabor a cereza  
Acesulfamo potásico  
Óxido de hierro amarillo (E-172)  
Talco  
Fumarato de estearilo y sodio

#### *Atildon Flas 30 mg comprimidos bucodispersables EFG*

Maltosa cristalina  
Crospovidona  
Croscarmelosa sódica  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Xilitol  
Aspartamo (E-951)  
Sabor a cereza  
Acesulfamo potásico  
Óxido de hierro rojo (E-172)  
Talco  
Fumarato de estearilo y sodio

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Caja de 14 comprimidos bucodispersables en blíster dispensador y perforado de PA/Alu/PVC-lámina de aluminio (blíster alu-alu).

Caja de 28 comprimidos bucodispersables en blíster dispensador y perforado de PA/Alu/PVC-lámina de aluminio (blíster alu-alu).

Caja de 49 comprimidos bucodispersables en blíster dispensador y perforado de PA/Alu/PVC-lámina de aluminio (blíster alu-alu).

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**

Accord Healthcare, S.L.U.  
Moll de Barcelona s/n.  
World Trade Center. Edificio Est 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

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

Atildon Flas 10 mg comprimidos bucodispersables EFG: 80220

Atildon Flas 15 mg comprimidos bucodispersables EFG: 80221

Atildon Flas 30 mg comprimidos bucodispersables EFG: 80222

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

Junio 2017

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

Febrero 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>