

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aripiprazol Mylan 5 mg comprimidos EFG
Aripiprazol Mylan 10 mg comprimidos EFG
Aripiprazol Mylan 15 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aripiprazol Mylan 5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.

Aripiprazol Mylan 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

Aripiprazol Mylan 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Aripiprazol Mylan 5 mg comprimidos

Comprimido de color blanco a blanquecino, redondo, con caras planas y bordes biselados, de aproximadamente 5 mm de diámetro, grabado con una “M” en una cara y “AT5” en la otra.

Aripiprazol Mylan 10 mg comprimidos

Comprimido de color blanco a blanquecino, redondo, con caras planas y bordes biselados, de aproximadamente 6 mm de diámetro, grabado con una “M” en una cara y “AT6” en la otra.

Aripiprazol Mylan 15 mg comprimidos

Comprimido de color blanco a blanquecino, redondo, con caras planas y bordes biselados, de aproximadamente 7,1 mm de diámetro, grabado con una “M” en una cara y “AT7” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 15 años.

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves del trastorno bipolar I y para la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que experimentaron principalmente episodios maníacos y cuyos episodios maníacos respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

Aripiprazol está indicado para el tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maníacos de moderados a graves del trastorno bipolar I en adolescentes a partir de 13 años (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Esquizofrenia: la dosis inicial recomendada de aripiprazol es de 10 o 15 mg/día con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrados una vez al día independientemente de las comidas. Aripiprazol es efectivo en una dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de eficacia con dosis superiores a 15 mg al día, aunque es posible que algunos pacientes se beneficien de una dosis más alta. La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg.

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I: la dosis inicial recomendada de aripiprazol es 15 mg administrados una vez al día independientemente de las comidas como monoterapia o tratamiento combinado (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis más alta. La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg.

Prevención de la recaída de episodios maníacos en el trastorno bipolar I: para prevenir la recaída de episodios maníacos en pacientes que han tomado aripiprazol como monoterapia o en tratamiento combinado, continúe el tratamiento en la misma dosis. Debe considerarse ajustar o reducir la dosis diaria de acuerdo con el estado clínico.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes a partir de 15 años: la dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día administrados en una dosis única diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debe iniciarse con 2 mg (utilizando una solución oral de aripiprazol de 1 mg/ml) durante 2 días, incrementando a 5 mg durante 2 días más hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg. Cuando se considere apropiado, los aumentos de dosis posteriores deberán realizarse en incrementos de 5 mg sin superar la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1). Aripiprazol es efectivo en una dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a 10 mg, aunque es posible que algunos pacientes se beneficien de una dosis más alta.

No se recomienda el uso de aripiprazol para pacientes con esquizofrenia menores de 15 años, debido a que los datos acerca de su seguridad y eficacia son insuficientes (ver secciones 4.8 y 5.1).

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en adolescentes a partir de 13 años: la dosis recomendada de aripiprazol es de 10 mg/día administrados en una dosis única diaria independientemente de las comidas. Debe iniciarse el tratamiento con 2 mg (utilizando una solución oral de aripiprazol de 1 mg/ml) durante 2 días, incrementando a 5 mg durante 2 días más hasta alcanzar la dosis recomendada de 10 mg.

La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para controlar los síntomas y no debe exceder las 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 está asociada con una incidencia claramente mayor de reacciones adversas significativas, incluidos eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP), somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, solo deben administrarse dosis superiores a 10 mg en casos excepcionales y con un estrecho seguimiento clínico (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Los pacientes más jóvenes presentan mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos asociados con aripiprazol. Por este motivo, no se recomienda el uso de aripiprazol en menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

Irritabilidad asociada con el trastorno autístico: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones para pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos pacientes la dosis se debe ajustar cuidadosamente. Sin embargo, la dosis máxima diaria de 30 mg debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia o de episodios maníacos en el trastorno bipolar I en pacientes a partir de 65 años. Debido a la mayor sensibilidad de esta población, debe considerarse una dosis inicial más baja cuando lo justifiquen los factores clínicos (ver sección 4.4).

Sexo

No es necesario ningún ajuste de la dosis para mujeres en comparación con hombres (ver sección 5.2).

Fumadores

Dada la vía metabólica del aripiprazol, no es necesario ningún ajuste de la dosis para fumadores (ver sección 4.5).

Ajuste de la dosis por interacciones

Cuando se administre conjuntamente aripiprazol con inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se retire el inhibidor CYP3A4 o CYP2D6 del tratamiento combinado, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).

Cuando se administre conjuntamente aripiprazol con inductores potentes de CYP3A4, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se retire el inductor CYP3A4 del tratamiento combinado, se debe reducir la dosis de aripiprazol a la dosis recomendada (ver sección 4.5).

Forma de administración

Aripiprazol Mylan se debe administrar por vía oral.

Pueden utilizarse comprimidos bucodispersables o una solución oral como alternativa a los comprimidos de aripiprazol para los pacientes que presentan dificultades para tragar los comprimidos de Aripiprazol Mylan o para proporcionar la dosis adecuada (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

La mejoría clínica del paciente durante el tratamiento antipsicótico puede tardar entre varios días y algunas semanas. Debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes durante este periodo.

Tendencias suicidas

El comportamiento suicida es inherente a las enfermedades psicóticas y en los trastornos del estado de ánimo, y en algunos casos se ha documentado poco después del inicio o del cambio del tratamiento antipsicótico, incluido el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Durante el tratamiento antipsicótico debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo.

Trastornos cardiovasculares

Debe utilizarse aripiprazol con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular, alteraciones que impliquen una predisposición a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o hipertensión, incluidas la acelerada o maligna. Se han identificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de medicamentos antipsicóticos. Puesto que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo antes y durante el tratamiento con aripiprazol y tomarse medidas preventivas.

Prolongación de QT

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de la prolongación de QT fue comparable con el placebo. Aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes familiares de prolongación de QT (ver sección 4.8).

Discinesia tardía

En los ensayos clínicos de un año o menos de duración, se documentaron casos poco frecuentes de discinesia surgida durante el tratamiento con aripiprazol. Debe considerarse reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen síntomas y signos de discinesia tardía en pacientes que toman aripiprazol (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden agravarse temporalmente o incluso aparecer después de la interrupción del tratamiento.

Otros síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol, se observaron casos de acatisia y parkinsonismo. Si aparecen síntomas y signos de otros SEP en un paciente que toma aripiprazol, debe considerarse reducir la dosis y realizar un seguimiento clínico estrecho.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un conjunto de síntomas potencialmente mortal asociado con antipsicóticos. En ensayos clínicos, se notificaron casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de

inestabilidad autonómica (presión arterial o pulso irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardiaca). Hay otros signos, como creatinfosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Sin embargo, también se han notificado casos de creatinfosfoquinasa elevada y rabdomiólisis no necesariamente asociados con SNM. Si un paciente desarrolla síntomas y signos que indican SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin más manifestaciones clínicas de SNM, todos los antipsicóticos, incluido el aripiprazol, deben ser interrumpidos.

Convulsiones

En ensayos clínicos, se notificaron casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, el aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o afecciones asociadas con convulsiones (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia

Aumento de la mortalidad

En tres ensayos clínicos 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 presentaban un riesgo aumentado de mortalidad en comparación con los del placebo. La tasa de mortalidad en los pacientes tratados con aripiprazol fue 3,5% en comparación con el 1,7% del grupo del placebo. Aunque las causas de la muerte fueron variadas, la mayoría parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardiaca, 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., accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios), incluso mortales, en pacientes (edad media: 84 años; rango: 78-88 años). En general, el 1,3% de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo en dichos ensayos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos clínicos, de dosis fija, hubo una relación dosis-respuesta significativa para reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluido el aripiprazol. Algunos factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a complicaciones graves incluyen obesidad y antecedentes familiares de diabetes. En ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias considerables en las tasas de incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia (incluida la diabetes) o en los valores analíticos de glucemia anómalos en comparación al placebo. No hay disponibles estimaciones de riesgo precisas de las reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros antipsicóticos atípicos para realizar comparaciones directas. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes tratados con cualquier antipsicótico, incluido el aripiprazol, para detectar la posible aparición de síntomas y signos de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y debe controlarse con regularidad a los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

Es posible que con aripiprazol se produzcan reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por síntomas alérgicos (ver sección 4.8).

Aumento de peso

Los pacientes con esquizofrenia y manía bipolar presentan habitualmente un aumento de peso debido a comorbilidades, el uso de antipsicóticos conocidos por causar aumento de peso, y a un estilo de vida deficiente, lo que puede derivar en complicaciones graves. Se ha observado un aumento de peso después de la comercialización entre pacientes a los que se le ha prescrito aripiprazol. Se observa habitualmente en los que tienen factores de riesgo como antecedentes de diabetes, trastorno de tiroides o adenoma pituitario. En ensayos clínicos, no se ha observado que aripiprazol produzca en adultos un aumento de peso clínicamente relevante (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con manía bipolar, se ha observado que aripiprazol está asociado a un aumento de peso tras 4 semanas de tratamiento. Debe controlarse el aumento de peso en pacientes adolescentes con manía bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse reducir la dosis (ver sección 4.8).

Disfagia

Se han asociado la aspiración y la dismotilidad esofágica con el uso de antipsicóticos, incluido el aripiprazol. Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente por el juego, e incapacidad para controlar estos impulsos durante el tratamiento con aripiprazol. Se han notificado otros impulsos, que incluyen: aumento de los impulsos sexuales, compras compulsivas, trastorno por atracón o comer compulsivamente, y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que el médico prescriptor pregunte específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de nuevos impulsos (o el aumento de los mismos) por jugar, impulsos sexuales, compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente, u otros impulsos durante el tratamiento con aripiprazol. Debe observarse que los síntomas relacionados con el control de los impulsos pueden estar asociados con el trastorno subyacente; sin embargo, en algunos casos, se ha notificado que los impulsos han cesado a raíz de la reducción de la dosis o de la interrupción de la medicación. Los trastornos relacionados con el control de los impulsos pueden causar daños al paciente y a otras personas si no son reconocidos. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir la medicación si un paciente desarrolla estos impulsos durante el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8).

Pacientes con comorbilidad de TDAH

A pesar de la alta frecuencia de comorbilidad del trastorno bipolar I y TDAH, hay muy pocos datos de seguridad disponibles sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes; por lo tanto, debe tenerse especial precaución al coadministrar estos medicamentos.

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

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 α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede mejorar el efecto de algunos medicamentos antihipertensivos.

Teniendo en cuenta los efectos principales del aripiprazol en el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse precaución al administrar aripiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos con acción sobre el SNC con reacciones adversas superpuestas como la sedación (ver sección 4.8).

Debe tenerse precaución si se administra aripiprazol de forma concomitante con medicamentos conocidos por causar prolongación de QT o desequilibrio electrolítico.

Posibilidades de que otros medicamentos influyan en la acción de aripiprazol

Un bloqueante del ácido gástrico, el antagonista de H₂ famotidina, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero no se considera que este efecto sea clínicamente relevante. Hay varias rutas relacionadas con las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 que metabolizan el aripiprazol, pero no las enzimas CYP1A. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis para los fumadores.

Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un inhibidor potente de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107%, mientras que no se modificó la C_{max} . El AUC y la C_{max} de deshidroaripiprazol, el metabolito activo, descendieron en un 32% y un 47%, respectivamente. La dosis de aripiprazol debe reducirse aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita cuando se administra aripiprazol con quinidina. Es de esperar que otros inhibidores potentes de CYP2D6, como fluoxetina y paroxetina, tengan efectos parecidos, por lo que deberán aplicarse reducciones de dosis similares.

Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un inhibidor potente de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en un 63% y un 37%, respectivamente. El AUC y la C_{max} de deshidroaripiprazol descendieron en un 77% y un 43%, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 puede causar concentraciones plasmáticas más altas en comparación con las de los metabolizadores extensos de CYP2D6. Al considerar la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 con aripiprazol, los beneficios potenciales deben ser mayores que los riesgos potenciales para el paciente. Cuando se administra de forma concomitante ketoconazol con aripiprazol, debe reducirse la dosis de aripiprazol a aproximadamente la mitad de la dosis prescrita. Pueden esperarse efectos parecidos con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH, por lo que deberán aplicarse reducciones parecidas de la dosis (ver sección 4.2).

Tras la interrupción del inhibidor de CYP2D6 o CYP3A4, debe aumentarse la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante. Cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores débiles de CYP3A4 (p. ej., diltiazem) o de CYP2D6 (p. ej., escitalopram) con aripiprazol, pueden esperarse aumentos moderados en las concentraciones plasmáticas de aripiprazol.

Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Tras la administración concomitante de carbamazepina, un inductor potente de CYP3A4, y aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de C_{max} y AUC para aripiprazol fueron un 68% y un 73% más bajas, respectivamente, comparadas con las obtenidas solo con la administración de aripiprazol (30 mg). Del mismo modo, las medias geométricas de C_{max} y AUC para

deshidroaripiprazol tras la coadministración de carbamazepina fueron un 69% y un 71% más bajas, respectivamente, que las del tratamiento solo con aripiprazol.

Debe doblarse la dosis de aripiprazol cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Es de esperar que la administración concomitante de aripiprazol y otros inductores de CYP3A4 (como rimfapicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y hierba de San Juan) tengan efectos parecidos, por lo que deberán aplicarse aumentos de dosis similares. Tras la interrupción de los inductores potentes de CYP3A4, debe reducirse la dosis de aripiprazol a la dosis recomendada.

Valproato y litio

Cuando se administró valproato o litio de forma concomitante con aripiprazol, no hubo ningún cambio clínicamente considerable en las concentraciones de aripiprazol, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

Posibilidades de que aripiprazol influya en la acción de otros medicamentos

En ciertos estudios clínicos, las dosis de entre 10 y 30 mg/día de aripiprazol no tuvieron efectos considerables en el metabolismo de los sustratos de CYP2D6 (tasa de dextrometorfano/3-metoximorfino), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, ni aripiprazol ni deshidroaripiprazol mostraron potencial para alterar el metabolismo mediado por CYP1A2 *in vitro*. Por lo tanto, no es probable que aripiprazol cause interacciones medicamentosas clínicamente relevantes en las que intervengan estas enzimas.

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

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con aripiprazol, y pueden presentarse posibles síntomas y signos de esta afección, especialmente en casos de uso concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos, como ISRS/ISRN, o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ensayos clínicos adecuados y controlados de aripiprazol en mujeres embarazadas. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer su relación causal con aripiprazol. Los estudios en animales no pudieron excluir una posible toxicidad del (ver sección 5.3). Debe aconsejarse a las pacientes que notifiquen a su médico si se quedan embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a la información insuficiente de seguridad en humanos y a los datos preocupantes surgidos a partir de estudios en la reproducción de animales, no debe utilizarse este medicamento durante el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique claramente el riesgo potencial en el feto.

Los bebés recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo de padecer reacciones adversas (como síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia) que pueden variar en gravedad y duración después del parto. Se han observado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o trastornos alimentarios. Como consecuencia, debe hacerse un seguimiento estrecho de los recién nacidos (ver sección 4.8).

Lactancia

Aripiprazol se excreta en la leche materna. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/suspender el tratamiento con aripiprazol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Según los datos de estudios de toxicidad reproductiva, aripiprazol no afectó a la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aripiprazol afecta de forma leve o moderada a la capacidad de conducir y utilizar máquinas debido a posibles efectos en el sistema nervioso y en la visión, como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa o diplopía (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia en ensayos clínicos controlados con placebo son acatisia y náuseas, cada una de ellas documentada en más del 3% de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestra una tabla con las incidencias de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas al tratamiento con aripiprazol. La tabla está basada en los acontecimientos adversos observados durante los ensayos clínicos o en el uso después de la comercialización.

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

No se puede determinar la frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante su uso posterior a la comercialización, ya que proceden de notificaciones espontáneas. En consecuencia, la frecuencia de estos acontecimientos adversos se ha calificado como “no conocida”

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica o angioedema, incluidos lengua hinchada, edema en la lengua, edema facial, prurito o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Disminución de peso Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideas suicidas y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Trastornos del control de los impulsos Trastorno por atracón Compras compulsivas Poriomanía Agresividad Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Dolor de cabeza Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión de tipo gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía	Crisis oculógira
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Muerte súbita inexplicada Torsades de pointes Prolongación de QT Arritmias ventriculares Parada cardiaca Bradycardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluidos embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasmó Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina-aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato-aminotransferasa (AST) Aumento de gamma-glutamyl-transferasa (GTT) Aumento de fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción 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 alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Aumento de la creatinfosfoquinasa

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Esquizofrenia: en un ensayo clínico controlado de larga duración (52 semanas), los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron una incidencia general más baja (25,8%) de SEP, incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia en comparación con los tratados con haloperidol (57,3%). En un ensayo clínico controlado con placebo de larga duración (26 semanas), la incidencia de SEP fue del 19% para los pacientes tratados con aripiprazol y del 13,1% para los tratados con placebo. En otro ensayo clínico controlado de larga duración (26 semanas), la incidencia de SEP fue del 14,8% para los pacientes tratados con aripiprazol y del 15,1% para los tratados con olanzapina.

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I: en un ensayo clínico controlado de 12 semanas, la incidencia de SEP fue del 23,5% para los pacientes tratados con aripiprazol y del 53,3% para los tratados con haloperidol. En otro ensayo clínico de 12 semanas, la incidencia de SEP fue del 26,6% para los pacientes tratados con aripiprazol y del 17,6% para los tratados con litio. En la fase de mantenimiento de larga duración (26 semanas) de un ensayo clínico controlado con placebo, la incidencia de SEP fue del 18,2% para los pacientes tratados con aripiprazol y del 15,7% para los tratados con placebo.

Acatisia

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

Distonía

Efectos de clase: algunos individuos susceptibles pueden presentar síntomas de distonía, contracciones anómalas prolongadas de grupos de músculos, durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas de la distonía incluyen espasmos de los músculos del cuello, que en ocasiones evolucionan a opresión en la garganta, dificultad para tragar o respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden producirse con dosis bajas, aparecen con más frecuencia y mayor gravedad y potencia con dosis más altas de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía grave en hombres y en los grupos de edad más jóvenes.

Prolactina

En ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas y tras la comercialización, se observó tanto un aumento como un descenso en la prolactina sérica en comparación con los valores iniciales con aripiprazol (sección 5.1).

Parámetros de laboratorio

Las comparaciones entre aripiprazol y placebo en las proporciones de pacientes que experimentaron cambios potenciales clínicamente significativos en parámetros de laboratorio rutinarios y parámetros lipídicos (ver sección 5.1) no revelaron diferencias importantes desde el punto de vista médico. Se observaron elevaciones de CPK (creatinfosfoquinasa), por lo general transitorias y asintomáticas, en el 3,5% de los pacientes tratados con aripiprazol en comparación con el 2,0% de los que recibieron placebo.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes a partir de 15 años

En un ensayo clínico controlado con placebo de corta duración con 302 adolescentes (de entre 13 y 17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron parecidos a los de los adultos excepto por las reacciones siguientes, que se observaron con más frecuencia en adolescentes que tomaban aripiprazol que en adultos también con aripiprazol (y con más frecuencia que con el placebo): se notificaron con mucha frecuencia casos de somnolencia/sedación y trastornos extrapiramidales ($\geq 1/10$), y con frecuencia casos de sequedad bucal, aumento del apetito e hipotensión ortostática ($\geq 1/100$, $< 1/10$). El perfil de seguridad en un ensayo clínico de extensión abierto de 26 semanas de duración fue parecido al observado en el ensayo de corta duración controlado con placebo.

El perfil de seguridad de un ensayo de doble ciego controlado con placebo a largo plazo también fue parecido, excepto por las siguientes reacciones, que se notificaron con más frecuencia que en los pacientes pediátricos que recibían placebo: se notificaron frecuentemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) signos como descenso de peso, aumento de la insulina en sangre, arritmia y leucopenia.

En el conjunto de la población adolescente (13-17 años) con esquizofrenia con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles bajos de prolactina sérica en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue del 29,5% y del 48,3%, respectivamente. En la población adolescente con esquizofrenia (13-17 años) con exposición a aripiprazol de entre 5 y 30 mg de hasta 72 meses, la incidencia de niveles bajos de prolactina sérica en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue del 25,6% y del 45,0%, respectivamente.

En dos ensayos a largo plazo con pacientes adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia y pacientes bipolares tratados con aripiprazol, la incidencia de niveles bajos de prolactina sérica en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue del 37,0% y del 59,4%, respectivamente.

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en adolescentes a partir de 13 años

La frecuencia y el tipo de reacciones adversas en adolescentes con trastorno bipolar I fueron semejantes a los de los adultos, excepto por las reacciones siguientes: 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, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento de apetito, espasmos musculares y discinesia.

Las reacciones adversas siguientes tuvieron una posible relación 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 en el peso corporal de adolescentes con trastorno bipolar I en las semanas 12 y 30 del tratamiento 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, se observaron casos de somnolencia y fatiga con más frecuencia en pacientes con trastorno bipolar en comparación con los pacientes con esquizofrenia.

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

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar signos como juego patológico, hipersexualidad, compras compulsivas y trastorno por atracón o comer compulsivamente (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 experiencia posterior a la comercialización, se identificaron casos de sobredosis aguda accidental o intencional de aripiprazol solo en pacientes adultos con dosis notificadas estimadas de hasta 1260 mg sin desenlace fatal. Los síntomas y signos con potencial importancia clínica observados incluían letargo, aumento de la presión arterial, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. Además, se han notificado casos de sobredosis accidental de aripiprazol solo (hasta 195 mg) en niños sin desenlace fatal. Los síntomas y signos clínicos potencialmente graves notificados incluían somnolencia, pérdida transitoria del conocimiento y síntomas extrapiramidales.

Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe centrarse en tratamiento de soporte, mantenimiento de una correcta vía respiratoria, oxigenación y ventilación, y tratamiento de los síntomas. Debe considerarse la posibilidad de que haya más medicamentos implicados. Por ello, debe iniciarse inmediatamente el control cardiovascular con control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Después de cualquier confirmación o sospecha de sobredosis por aripiprazol, debe seguir realizándose una supervisión y un control médicos estrictos hasta la recuperación del paciente.

El carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol disminuyó la C_{max} de aripiprazol en un 41% y la AUC en un 51%, lo que sugiere que el carbón podría ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

Hemodiálisis

Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de sobredosis por aripiprazol, no es probable que sea útil para el tratamiento de la sobredosis, ya que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso. Psicodélicos. Antipsicóticos. Otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada por una combinación de agonismo parcial sobre receptores de dopamina D_2 y serotonina 5-HT_{1A} y antagonismo sobre receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Aripiprazol mostró propiedades antagonistas en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y propiedades agonistas en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol mostró una alta afinidad de unión *in vitro* por receptores de dopamina D_2 y D_3 , serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} y una afinidad moderada por receptores de dopamina D_4 , serotonina 5-HT_{2C} y 5-HT₇, alfa-1 adrenérgicos y de histamina H1. Aripiprazol también mostró una afinidad de unión moderada

por el lugar de recaptación de serotonina, y no mostró ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos. La interacción con receptores diferentes a los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Las dosis de aripiprazol de entre 0,5 y 30 mg administradas una vez al día a sujetos sanos durante 2 semanas produjeron una reducción dosis dependiente en la unión de ^{11}C -racloprida, un ligando del receptor D_2/D_3 , al caudato y el putamen detectados por tomografía por emisión de positrones.

Eficacia clínica y seguridad

Adultos

Esquizofrenia

En tres ensayos clínicos controlados con placebo de corta duración (de 4 a 6 semanas) con 1228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, se asoció aripiprazol con mejorías significativamente mayores en los síntomas psicóticos en comparación con placebo.

Aripiprazol es eficaz en mantener la mejora 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 que siguieron respondiendo al medicamento en la semana 52 fue parecida en ambos grupos (un 77% para aripiprazol y un 73% para haloperidol). La tasa de finalización general fue considerablemente mayor para los pacientes que tomaron aripiprazol (43%) que para los que tomaron haloperidol (30%). Las puntuaciones reales en escalas de valoración utilizadas como variables secundarias, incluidas PANSS y la Escala de valoración de la depresión Montgomery-Asberg, mostraron una mejora considerable respecto al haloperidol.

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

Aumento de peso

En ensayos clínicos no se ha observado que aripiprazol produzca un aumento de peso clínicamente relevante. En un estudio sobre la esquizofrenia, multinacional, doble ciego, controlado con olanzapina, de 26 semanas, que incluyó 314 pacientes adultos y en el que el criterio de valoración principal fue el aumento de peso, significativamente menos pacientes aumentaron su peso en al menos un 7% respecto a los valores iniciales (es decir, un aumento de al menos 5,6 kg para un peso inicial medio de ~80,5 kg) con aripiprazol (n=18, o el 13% de los pacientes evaluables), en comparación con olanzapina (n=45, o un 33% de los 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 mostrado que aripiprazol induzca alteraciones clínicamente relevantes en niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

Prolactina

Se evaluaron los niveles de prolactina en todos los ensayos de todas las dosis de aripiprazol (n=28.242). La incidencia de hiperprolactinemia o prolactina sérica elevada en pacientes tratados con aripiprazol (0,3%) fue parecida a la del placebo (0,2%). Para pacientes que tomaban aripiprazol, la mediana del tiempo hasta el comienzo fue de 42 días y la mediana de la duración fue de 34 días.

La incidencia de hipoprolactinemia o prolactina sérica disminuida en pacientes tratados con aripiprazol fue del 0,4% en comparación con el 0,02% para los pacientes tratados con placebo. Para pacientes que tomaban aripiprazol, la mediana del tiempo hasta el comienzo fue de 30 días y la mediana de la duración fue de 194 días.

Episodios maníacos del trastorno bipolar I

En dos ensayos clínicos en monoterapia controlados con placebo, de dosis flexible y de 3 semanas de duración con pacientes con un episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I, aripiprazol demostró una eficacia superior a la del placebo en la reducción de síntomas maníacos a lo largo de 3 semanas. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con ciclación rápida o sin ella.

En un ensayo clínico en monoterapia controlado con placebo, de dosis fija y de 3 semanas de duración con pacientes con un episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I, no se pudo demostrar una eficacia de aripiprazol superior a la del placebo.

En dos ensayos en monoterapia controlados con placebo y con tratamiento activo de 12 semanas de duración en pacientes con un episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, se demostró una eficacia de aripiprazol superior a la del placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o al del haloperidol en la semana 12. Aripiprazol también demostró una proporción comparable de pacientes en remisión sintomática de manía al litio o al haloperidol en la semana 12.

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas con pacientes con un episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, que fueron parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas en niveles séricos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento adyuvante dio como resultado una eficacia superior a la de la monoterapia con litio o valproato en la reducción de síntomas maníacos.

En un ensayo controlado con placebo de 26 semanas, seguido por una extensión de 74 semanas, en pacientes maníacos que lograron la remisión con aripiprazol durante una fase de estabilización previa a la aleatorización, aripiprazol demostró ser superior respecto al placebo para prevenir la recaída de bipolaridad, especialmente para prevenir la recaída de las manías, pero no pudo demostrar su superioridad respecto al placebo para prevenir la recaída en la depresión.

En un ensayo controlado con placebo de 52 semanas, en pacientes con un episodio maníaco o mixto actual de trastorno bipolar I que lograron la remisión sostenida (puntuaciones totales de Y-MRS y MADRS ≤ 12) con aripiprazol (entre 10 mg/día y 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas consecutivas, la combinación de aripiprazol demostró ser superior frente al placebo con una disminución del riesgo del 46% (hazard ratio o razón de riesgos de 0,54) en la prevención de la recaída bipolar y una disminución del riesgo del 65% (hazard ratio o razón de riesgos de 0,35) en la prevención de la recaída en manía frente a la combinación con placebo, pero no demostró ser más eficaz que el placebo en la prevención de la recaída en depresión. La combinación de aripiprazol demostró ser superior al placebo en la medida de la variable secundaria, la puntuación de gravedad de la enfermedad CGI-BP (manía). En este ensayo, los pacientes fueron asignados por los investigadores a monoterapia abierta con litio o valproato para determinar la falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas consecutivas con la combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del estado de ánimo. Los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del estado de ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. Se evaluaron cuatro subgrupos de estabilizadores del estado de ánimo en la fase de aleatorización: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio;

placebo + valproato. Las tasas Kaplan Meier de recaída de cualquier episodio del estado de ánimo para el grupo del tratamiento combinado fueron del 16% en aripiprazol + litio y 18% en aripiprazol + valproato en comparación con el 45% en placebo + litio y del 19% en placebo + valproato.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes

En un ensayo clínico controlado con placebo de 6 semanas con 302 pacientes adultos esquizofrénicos (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se asoció aripiprazol con mejoras significativamente mayores en los síntomas psicóticos en comparación con el placebo. En un subanálisis de los pacientes adolescentes entre 15 y 17 años, que representaban el 74% del total de la población incluida, se observó el mantenimiento del efecto durante el ensayo de extensión abierto de 26 semanas.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 60 a 89 semanas en sujetos adolescentes ($n = 146$; edades 13-17 años) con esquizofrenia, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recaída de síntomas psicóticos entre los grupos de aripiprazol (19,39%) y placebo (37,50%). La estimación puntual de la razón de riesgos (HR) fue 0,461 (intervalo de confianza del 95%, 0,242-0,879) en la población completa. En los análisis de subgrupos, la estimación puntual de la HR fue 0,495 en los sujetos de 13 a 14 años de edad en comparación con el 0,454 para los sujetos de 15 a 17 años de edad. Sin embargo, la estimación de la HR para el grupo más joven (13-14 años) no fue precisa, lo que refleja que la menor cantidad de sujetos del grupo (aripiprazol, $n = 29$; placebo, $n = 12$) y el intervalo de confianza para esta estimación (de 0,151 a 1,628) no permitieron sacar conclusiones sobre la presencia de un efecto del tratamiento. En cambio, el intervalo de confianza del 95% para la HR en el subgrupo de mayor edad (aripiprazol, $n = 69$; placebo, $n = 36$) fue de entre 0,242 y 0,879 y, por lo tanto, se pudo sacar una conclusión con respecto al efecto del tratamiento en los pacientes mayores.

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en niños y adolescentes

Se estudió aripiprazol en un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en el que participaron 296 niños y adolescentes (de entre 10 y 17 años), que cumplían los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin rasgos psicóticos y que tuvieron una puntuación basal de Y-MRS ≥ 20 . 139 de los pacientes incluidos en el análisis de eficacia principal tenían un diagnóstico comórbido actual de TDAH.

Aripiprazol fue superior a placebo en el cambio desde la situación basal en la puntuación total de Y-MRS en la semana 4 y en la semana 12. En un análisis a posteriori, la mejora respecto al placebo fue más pronunciada en los pacientes con comorbilidad asociada de TDAH en comparación con el grupo sin TDAH, donde no había diferencias respecto al placebo. No se estableció la prevención de recaída.

Los acontecimientos adversos causados por el tratamiento más frecuentes entre los pacientes que tomaban 30 mg fueron trastornos extrapiramidales (28,3%), somnolencia (27,3%), cefalea (23,2%) y náuseas (14,1%). La media de aumento de peso en el intervalo de tratamiento de 30 semanas fue de 2,9 kg en comparación con los 0,98 kg de los pacientes tratados con placebo.

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

Se estudió aripiprazol en pacientes de 6 a 17 años en dos ensayos clínicos controlados con placebo de 8 semanas [uno de dosis flexible (2-15 mg/día) y el otro de dosis fija (5, 10 o 15 mg /día)] y en un ensayo abierto de 52 semanas. La dosificación en estos ensayos se inició con 2 mg/día, aumentando a 5 mg/día después de una semana y realizando incrementos semanales posteriores de 5 mg/día hasta llegar a la dosis esperada. Más del 75% de los pacientes eran menores de 13 años. Aripiprazol demostró una eficacia

estadísticamente superior en comparación con placebo en la subescala de irritabilidad Aberrant Behaviour Checklist. Sin embargo, no se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo. El perfil de seguridad incluía aumento de peso y cambios en los niveles de prolactina. La duración del estudio de seguridad de larga duración se limitó a 52 semanas. En los ensayos conjuntos, la incidencia de niveles de prolactina sérica bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) en pacientes tratados con aripiprazol fue 27/46 (58,7%) y 258/298 (86,6%), respectivamente. En los ensayos clínicos controlados con placebo, la media de aumento de peso fue 0,4 kg para placebo y 1,6 kg para aripiprazol.

También se estudió aripiprazol en un ensayo de mantenimiento de larga duración controlado con placebo. Tras una estabilización de entre 13 y 26 semanas con aripiprazol (2-15 mg/día), los pacientes con una respuesta estable siguieron con aripiprazol o pasaron a 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; la razón de riesgos (hazard ratio) de recaída en 16 semanas (aripiprazol/placebo) fue 0,57 (diferencia no estadísticamente significativa). La media de aumento de peso en la fase de estabilización (hasta 26 semanas) con aripiprazol fue 3,2 kg, y se observó un aumento medio adicional de 2,2 kg para aripiprazol en comparación con los 0,6 kg del placebo en la segunda fase (16 semanas) del ensayo. Los síntomas extrapiramidales se notificaron principalmente durante la fase de estabilización en el 17% de los pacientes, con un 6,5% que presentaron temblores.

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

Se estudió la eficacia de aripiprazol en sujetos pediátricos con trastorno de Tourette (aripiprazol: $n=99$, placebo: $n=44$) en un estudio de 8 semanas controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado 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 y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics de la Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) antes de iniciar el estudio. Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio en la TTS-YGTSS desde el inicio hasta la semana 8 para el grupo de dosis baja (5 mg o 10 mg) y de 16,94 para el grupo de dosis alta (10 mg o 20 mg) en comparación con la mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

También se evaluó la eficacia de aripiprazol en sujetos pediátricos con el síndrome de Tourette (aripiprazol: $n=32$, placebo: $n=29$) con un rango de dosis flexible de entre 2 mg/día y 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg en un estudio controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado de 10 semanas llevado a cabo en Corea del Sur. Los pacientes tenían entre 6 y 18 años y presentaron una puntuación inicial media de 29 en TTS-YGTSS. El grupo de aripiprazol mostró una mejoría de 14,97 en el cambio de TTS-YGTSS desde el inicio del tratamiento hasta la semana 10 en comparación con la mejoría de 9,62 del grupo placebo.

En ninguno de estos dos ensayos clínicos de corta duración se ha establecido la relevancia clínica de los resultados de eficacia, considerando la magnitud del efecto del tratamiento en comparación con el potente efecto placebo y los efectos poco claros sobre el funcionamiento psicosocial. No hay datos a largo plazo disponibles con respecto a la eficacia y 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 el medicamento de referencia que contiene aripiprazol en uno o más subgrupos de población pediátrica para el tratamiento de la esquizofrenia y para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (ver sección 4.2 para consultar información sobre uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Aripiprazol se absorbe bien, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 5 horas después de la dosis. Aripiprazol experimenta un metabolismo presistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación en comprimidos es del 87%. Las comidas muy grasas no afectan a la farmacocinética de aripiprazol.

Distribución

Aripiprazol se distribuye ampliamente por el cuerpo con un volumen de distribución aparente de 4,9 l/kg, lo que indica una amplia distribución extravascular. En concentraciones terapéuticas, aripiprazol y deshidroaripiprazol presentan una unión a las proteínas séricas de más del 99%, en especial a la albúmina.

Biotransformación

El hígado metaboliza ampliamente aripiprazol mediante tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación. Basándose en estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol, y CYP3A4 cataliza la N-desalquilación. Aripiprazol es la porción predominante del medicamento en la circulación sistémica. En el estado estacionario, deshidroaripiprazol, el metabolito activo, representa el 40% del AUC de aripiprazol en plasma.

Eliminación

Las semividas medias de eliminación de aripiprazol son aproximadamente 75 horas en metabolizadores extensos de CYP2D6 y 146 horas en metabolizadores lentos de CYP2D6.

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

Con una dosis oral única de aripiprazol etiquetado con [¹⁴C], se recuperó aproximadamente el 27% de la radioactividad administrada en la orina y el 60% en las heces. Se excretó menos de un 1% de aripiprazol inalterado en la orina y aproximadamente un 18% se recuperó inalterado en las heces.

Población pediátrica

La farmacocinética de aripiprazol y deshidroaripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años fueron parecidas a las de los adultos después de corregir los datos según las diferencias en el peso corporal.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No hay diferencia en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos de edad avanzada sanos y adultos de menor edad ni tampoco se ha detectado que la edad afecte al análisis de farmacocinético poblacional en pacientes con esquizofrenia.

Sexo

No hay diferencia en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos sanos hombres o mujeres, ni tampoco se ha detectado que el sexo afecte al análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con esquizofrenia.

Fumadores

La evaluación de farmacocinética poblacional no ha revelado efectos clínicamente significativos del tabaco en la farmacocinética de aripiprazol.

Raza

La evaluación de farmacocinética poblacional no mostró indicios de diferencias debido a la raza en la farmacocinética de aripiprazol.

Insuficiencia renal

Se observó que las características farmacocinéticas de aripiprazol y deshidroaripiprazol eran similares en pacientes con enfermedad renal grave en comparación con sujetos jóvenes sanos.

Insuficiencia hepática

Un estudio con una dosis única en sujetos con distintos grados de cirrosis hepática (Child Pugh clases A, B y C) no reveló un efecto significativo de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de aripiprazol y deshidroaripiprazol, pero el estudio incluía solo 3 pacientes con cirrosis hepática de clase C, lo que es insuficiente para sacar 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 farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se observaron efectos toxicológicamente significativos solo en dosis o exposiciones consideradas superiores a la dosis o concentración máxima humana, lo que indica que estos efectos eran limitados o sin relevancia para su uso clínico. Entre ellos, se incluían: toxicidad adrenocortical dependiente de la dosis (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas a entre 20 y 60 mg/kg/día (entre 3 y 10 veces el AUC media del estado estacionario a la dosis máxima recomendada para humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y combinación de adenomas y carcinomas adrenocorticales en ratas hembra a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media del estado estacionario a la dosis máxima recomendada para humanos). La mayor exposición no tumorigénica en ratas hembras fue 7 veces la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una administración oral de dosis repetidas de entre 25 y 125 mg/kg/día (entre 1 y 3 veces el AUC media del estado estacionario en la dosis máxima recomendada o entre 16 y 81 veces la dosis máxima recomendada para humanos en función de los mg/m²). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg por día, no fueron superiores al 6% de las concentraciones de bilis halladas en los monos en el estudio de 39 semanas, y están muy por debajo (6%) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios con dosis repetidas en crías de rata y perro, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no hubo evidencia de neurotoxicidad o reacciones adversas en el desarrollo.

Basándose en los resultados de serie completa de pruebas estándar de genotoxicidad, aripiprazol fue considerado no genotóxico. Aripiprazol no afectó a la fertilidad en estudios de toxicidad reproductiva. Se observó toxicidad en el desarrollo, incluyendo retraso en la osificación fetal dependiente de la dosis y posibles efectos teratogénicos, en ratas con dosis que dieron lugar a exposiciones subterapéuticas (basadas en AUC) y en conejos a dosis que condujeron a exposiciones entre 3 y 11 veces el AUC media del estado estacionario a la dosis clínica máxima recomendada. La toxicidad materna se produjo en dosis parecidas a las que provocaron la toxicidad en el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años
Solo frascos: una vez abierto, utilizar el producto en un plazo de 180 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de blísteres formados en frío de OPA/aluminio/PVC/aluminio.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno (PP) y sello por inducción de aluminio con desecante y algodón hidrófilo.

Los comprimidos de Aripiprazol Mylan 5 mg, 10 mg y 15 mg están disponibles en blísteres de 14, 28, 30, 49, 56 y 98 comprimidos; en blísteres unidosis de 28 y 98 comprimidos y en envases de frasco con 30, 100, 250 y 500 comprimidos.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aripiprazol Mylan 5 mg comprimidos EFG: 84196
Aripiprazol Mylan 10 mg comprimidos EFG: 84195
Aripiprazol Mylan 15 mg comprimidos EFG: 84197

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

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2019