

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aripiprazol STADA 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Aripiprazol STADA 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Aripiprazol STADA 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Cada vial contiene 300 mg de aripiprazol como aripiprazol monohidrato.

Aripiprazol STADA 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Cada vial contiene 400 mg de aripiprazol como aripiprazol monohidrato.

Después de reconstituir, cada ml de suspensión contiene 200 mg de aripiprazol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada

Polvo: polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Disolvente: líquido, transparente, incoloro, prácticamente libre de partículas visibles, pH= 5,0-7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aripiprazol Stada está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En pacientes que nunca han tomado aripiprazol, se debe comprobar la tolerabilidad con aripiprazol oral antes de iniciar el tratamiento con Aripiprazol Stada.

El ajuste de la dosis de Aripiprazol Stada no es necesario.

La dosis inicial se administra siguiendo la siguiente pauta:

El día del inicio, se debe administrar una inyección de Aripiprazol Stada 400 mg y el tratamiento con entre 10 mg y 20 mg diarios de aripiprazol oral debe continuar durante 14 días consecutivos para mantener las concentraciones terapéuticas de aripiprazol durante el inicio del tratamiento.

Después de la inyección de inicio, la dosis de mantenimiento recomendada de Aripiprazol Stada es de 400 mg. Aripiprazol Stada 400 mg se debe administrar una vez al mes como inyección única (no antes de 26

días después de la inyección previa). Si se presentan reacciones adversas con la dosis de 400 mg, se debe considerar una reducción de la dosis a 300 mg una vez al mes.

Dosis omitidas

Dosis omitidas	
Momento de la dosis omitida	Acción
Si la 2ª o 3ª dosis es omitida y el período desde la última inyección es:	
> 4 semanas y < 5 semanas	Se debe administrar la inyección lo antes posible y luego retomar el programa de inyecciones mensuales.
> 5 semanas	Se debe reiniciar de modo concomitante aripiprazol oral durante 14 días con la siguiente inyección administrada. El programa de inyecciones mensuales debe reanudarse entonces.
Si la 4ª dosis o las siguientes son omitidas (p ej., después de lograr un estado estacionario) y el período desde de la última inyección es:	
> 4 semanas y < 6 semanas	Se debe administrar la inyección lo antes posible y luego retomar el programa de inyecciones mensuales.
> 6 semanas	Se debe reiniciar de modo concomitante aripiprazol oral durante 14 días, con la siguiente inyección. El programa de inyecciones mensuales debe entonces reanudarse.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 65 años de edad o mayores de 65 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes se debe controlar la dosificación cuidadosamente. Es preferible utilizar la formulación oral (ver sección 5.2).

Metabolizadores lentos de la CYP2D6 conocidos

En pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de la CYP2D6:

La dosis inicial debe ser de Aripiprazol Stada 300 mg y el tratamiento debe continuar con la dosis diaria prescrita de aripiprazol oral durante 14 días consecutivos. La dosis de mantenimiento debe ser de Aripiprazol Stada 300 mg una vez al mes.

En pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de CYP2D6 y usan de forma concomitante un inhibidor fuerte de CYP3A4:

La dosis inicial debe reducirse a 200 mg (ver sección 4.5) y el tratamiento debe continuar con la dosis diaria prescrita de aripiprazol oral durante 14 días consecutivos.

Después de la inyección de inicio, véase el cuadro siguiente para la dosis de mantenimiento recomendada de aripiprazol. Aripiprazol Stada se debe administrar una vez al mes como una única inyección (no antes de 26 días después de la inyección anterior).

Ajuste de la dosis de mantenimiento por interacciones con CYP2D6 y/o inhibidores de la CYP3A4 y/o inductores de la CYP3A4

Los ajustes de dosis de mantenimiento deben hacerse en pacientes que estén tomando de forma concomitante inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la CYP2D6 durante más de 14 días. Si el inhibidor de la CYP3A4 o CYP2D6 se suspende, es posible que la dosis deba ser aumentada a la dosis anterior (ver sección 4.5). Si se producen reacciones adversas a pesar del ajuste de la dosis de aripiprazol se debe reconsiderar la necesidad de utilizar inhibidores de la CYP2D6 o CYP3A4.

Se debe evitar el empleo de inductores de la CYP3A4 al mismo tiempo que Aripiprazol Stada durante más de 14 días, porque los niveles sanguíneos de aripiprazol están disminuidos y pueden estar por debajo del nivel en que son efectivos (ver sección 4.5).

Ajuste de la dosis de mantenimiento de aripiprazol en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP2D6, inhibidores potentes de la CYP3A4 y/o inductores de la CYP3A4 durante más de 14 días

	Dosis ajustada mensual
Pacientes en tratamiento con aripiprazol 400 mg	
Inhibidores potentes de la CYP2D6 o de la CYP3A4	300 mg
Inhibidores potentes de la CYP2D6 y de la CYP3A4	200 mg*
Inductores de la CYP3A4	Evite su empleo
Pacientes en tratamiento con aripiprazol 300 mg	
Inhibidores potentes de la CYP2D6 o de la CYP3A4	200 mg*
Inhibidores potentes de la CYP2D6 y de la CYP3A4	160 mg*
Inductores de la CYP3A4	Evite su empleo

* Las dosis de 200 mg y 160 mg solo se consiguen ajustando el volumen de inyección con aripiprazol polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en niños y adolescentes entre 0 y 17 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Aripiprazol Stada está destinado para ser administrado únicamente por vía intramuscular, no por vía intravenosa ni subcutánea. Debe ser administrado por un profesional sanitario.

La suspensión se debe inyectar lentamente en el glúteo o en el deltoides, en una única administración (la dosis no se debe dividir). Se debe tener cuidado y evitar inyectarla por error en un vaso sanguíneo.

En el prospecto incluido en el estuche se encuentran todas las instrucciones para la utilización y manipulación de Aripiprazol Stada (la información está destinada a profesionales sanitarios).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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 desde varios días a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

Uso en pacientes que se encuentran en un estado sumamente agitado o psicótico grave

Aripiprazol Stada no se debe utilizar para el tratamiento de estados agitados agudos o psicóticos graves cuando esté justificado el control inmediato de los síntomas.

Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las enfermedades psicóticas y en algunos casos se han notificado al poco tiempo del inicio o el cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). El tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una estrecha supervisión.

Trastornos cardiovasculares

Aripiprazol debe ser empleado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca, fallo cardíaco, o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, enfermedades que pueden predisponer a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicamentos antihipertensivos) o a la hipertensión, incluyendo hipertensión acelerada o maligna. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para el TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con aripiprazol, así como tomar las correspondientes medidas preventivas (ver sección 4.8).

Prolongación del intervalo QT

En estudios clínicos de tratamiento con aripiprazol oral, la incidencia de prolongación del intervalo QT fue comparable a placebo. Aripiprazol debe ser empleado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8).

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año o menor 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 la 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.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un conjunto de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina fosfocinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfocinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser interrumpidos (ver sección 4.8).

Convulsiones

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe emplear aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Aumento de mortalidad

En tres estudios controlados con placebo, con aripiprazol oral, en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer (n = 938; media de edad: 82,4 años; rango: entre 56 y 99 años), los pacientes tratados con aripiprazol tuvieron un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. La tasa de muerte en pacientes tratados con aripiprazol oral fue del 3,5 % en comparación con el 1,7 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía) (ver sección 4.8).

Reacciones adversas cerebrovasculares

En los mismos estudios con aripiprazol oral, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (p. ej., ictus, accidente isquémico transitorio), incluyendo pacientes con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: entre 78 y 88 años). En total, en un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral se notificaron reacciones cerebrovasculares adversas en comparación con el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un estudio a dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las 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 demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

En algunos casos se ha notificado hiperglucemia extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con aripiprazol. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves se incluye la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes. Los pacientes tratados con aripiprazol deben ser observados para detectar posibles 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 deben ser controlados de forma regular para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad con aripiprazol, caracterizadas por síntomas alérgicos (ver sección 4.8).

Aumento de peso

El aumento de peso se suele dar en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos que se sabe que causan aumento de peso, comorbilidades, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado después de la comercialización, en pacientes a los que se les ha prescrito aripiprazol oral. Cuando ha ocurrido, ha sido habitualmente en aquellos pacientes con factores de riesgo significativos como antecedentes de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma pituitario. En estudios clínicos no se ha observado que aripiprazol haya inducido un aumento de peso clínicamente significativo (ver sección 4.8).

Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de aripiprazol. Aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Trastorno asociado al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron

aumento de los impulsos sexuales, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los prescriptores pregunten expresamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre la aparición o intensificación de los impulsos de adicción al juego, los impulsos sexuales, la compra compulsiva, los atracones o la ingesta compulsiva, u otros impulsos mientras se está recibiendo el tratamiento con aripiprazol. Cabe observar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados al trastorno subyacente; no obstante, en algunos casos, se comunicó que los impulsos cesaron cuando se redujo la dosis o se interrumpió la administración del medicamento. Si no se identifican, los trastornos del control de los impulsos pueden resultar perjudiciales para el paciente o para otras personas. Se debe considerar una reducción de la dosis o una interrupción de la administración del medicamento si en un paciente aparecen dichos impulsos. (ver sección 4.8).

Caídas

Aripiprazol puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes con mayor riesgo, y se debe considerar una dosis inicial más baja (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o debilitados; ver sección 4.2).

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada. La siguiente información fue obtenida a partir de estudios con aripiprazol oral.

Debido al antagonismo del receptor $\alpha 1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar el efecto de ciertos medicamentos antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol sobre el sistema nervioso central (SNC), se debe tener precaución al administrar aripiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con efectos adversos que se solapan, como la sedación (ver sección 4.8).

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Quinidina y otros inhibidores potentes de la CYP2D6

En un estudio clínico de aripiprazol oral en sujetos sanos, un inhibidor potente de la CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC en un 107 %, mientras que no produjo cambios en la C_{max} . El AUC y la C_{max} del dehidroaripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron en un 32 % y un 47 %, respectivamente. Es esperable que otros inhibidores potentes de la CYP2D6, como la fluoxetina y la paroxetina, tengan efectos similares y por lo tanto se debe aplicar una reducción de dosis considerando dichas disminuciones (ver sección 4.2).

Ketoconazol y otros inhibidores potentes de la CYP3A4

En un estudio clínico de aripiprazol oral en sujetos sanos, un inhibidor potente de la CYP3A4 (ketoconazol) elevó el AUC de aripiprazol y la C_{max} en un 63 % y un 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} del dehidroaripiprazol en un 77 % y un 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de la CYP2D6, el empleo concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones plasmáticas más altas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos de la CYP2D6 (ver sección 4.2). Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4 con aripiprazol, los posibles beneficios deberán ser mayores que los

posibles riesgos para el paciente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes de la CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, tengan efectos similares y, por lo tanto, se debe aplicar una reducción de la dosis acorde con los datos anteriores (ver sección 4.2). Cuando se interrumpe el inhibidor de la CYP2D6 o la CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol a la dosis previa al inicio del tratamiento concomitante. Cuando se emplean inhibidores débiles de la CYP3A4 (p. ej., diltiazem) o de la CYP2D6 (p. ej., escitalopram) de forma concomitante con aripiprazol, es esperable que se produzcan pequeños aumentos de la concentración plasmática de aripiprazol.

Carbamazepina y otros inductores de la CYP3A4

Después de la administración concomitante de carbamazepina, un inductor potente de la CYP3A4, y aripiprazol oral, a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para aripiprazol fueron un 68 % y un 73 % más bajos respectivamente, en comparación con la administración de aripiprazol oral (30 mg) en monoterapia. Asimismo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para el dehidroaripiprazol, después de la administración concomitante de carbamazepina, fueron un 69 % y un 71 % más bajos respectivamente, que los obtenidos después del tratamiento con aripiprazol oral en monoterapia. Cabe esperar que la administración concomitante de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y otros inductores de la CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y la hierba de San Juan) tengan efectos similares. Se debe evitar el empleo concomitante de inductores de la CYP3A4 con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, debido a que los niveles de aripiprazol en sangre disminuyen y pueden caer por debajo de los niveles efectivos.

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes en tratamiento con aripiprazol, se pueden producir signos y síntomas de esta alteración especialmente con el empleo concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS/ISRN) o con medicamentos que se sabe que aumentan la concentración de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se espera que la exposición plasmática al aripiprazol tras una dosis única de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada se mantenga hasta 34 semanas (ver sección 5.2). Esto debe tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, considerando un posible embarazo o lactancia en el futuro. Aripiprazol Stada sólo debe utilizarse en mujeres que planeen quedarse embarazadas si es claramente necesario.

Embarazo

No hay estudios bien controlados y adecuados de aripiprazol en mujeres embarazadas. Aunque se han notificado anomalías congénitas, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pudieron excluir el potencial de toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol.

Los prescriptores deben ser conscientes de las propiedades de la acción prolongada de Aripiprazol Stada. Se ha detectado aripiprazol en plasma en pacientes adultos hasta 34 semanas después de la administración de una dosis única de la suspensión de liberación prolongada.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo aripiprazol) durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de sufrir reacciones adversas entre las que se incluyen síntomas extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia, que pueden variar en gravedad y duración después del nacimiento. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia,

dificultad respiratoria o trastornos alimentarios. Por lo tanto, los recién nacidos deben estar cuidadosamente controlados (ver sección 4.8).

La exposición materna a aripiprazol antes del embarazo y durante el mismo puede provocar reacciones adversas en el recién nacido. Aripiprazol suspensión inyectable de liberación prolongada no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Aripiprazol/sus metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tenga un efecto sobre los recién nacidos lactantes si aripiprazol se administra a mujeres en periodo de lactancia. Dado que se espera que una dosis única de aripiprazol permanezca hasta 34 semanas en el plasma (ver sección 5.2), los lactantes pueden correr riesgo incluso por la administración de aripiprazol mucho antes de la lactancia. Las pacientes actualmente en tratamiento o que hayan sido tratadas en las últimas 34 semanas con aripiprazol no deben amamantar.

Fertilidad

Aripiprazol suspensión inyectable de liberación prolongada no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva con aripiprazol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de aripiprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada, debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso o visual, como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa, diplopía (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) observadas con mayor frecuencia, notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes, en dos estudios clínicos doble ciego a largo plazo con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg fueron: aumento de peso (9,0 %), acatisia (7,9 %), insomnio (5,8 %) y dolor en el lugar de la inyección (5,1 %).

Tabla de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con el tratamiento con aripiprazol aparecen en la tabla siguiente. Esta tabla está basada en reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o la utilización poscomercialización.

Todas las RAM están incluidas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias: 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las RAM enumeradas con «frecuencia no conocida» se notificaron durante el uso posterior a la comercialización.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Anemia Trombocitopenia Recuento disminuido de neutrófilos Recuento disminuido de	Leucopenia

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
		glóbulos blancos	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
Trastornos endocrinos		Disminución de la prolactina en sangre Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Peso aumentado Diabetes mellitus Peso disminuido	Hiperglucemia Hipercolesterolemia Hiperinsulinemia Hiperlipidemia Hipertrigliceridemia Trastorno del apetito	Anorexia Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Agitación Ansiedad Inquietud Insomnio	Ideación suicida Trastorno psicótico Alucinación Trastorno delirante Hipersexualidad Reacción de pánico Depresión Labilidad afectiva Apatía Disforia Trastorno del sueño Bruxismo Libido disminuida Alteración del humor	Suicidio consumado Intento de suicidio Trastorno asociado al juego Trastornos del control de los impulsos Atracones Compra compulsiva Poriomanía Nerviosismo Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno extrapiramidal Acatisia Temblor Discinesia Sedación Somnolencia Mareo Cefalea	Distonía Discinesia tardía Parkinsonismo Trastorno del movimiento Hiperactividad psicomotora Síndrome de piernas inquietas Rigidez en rueda dentada Hipertonía Bradicinesia Babeo Disgeusia Parosmia	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
Trastornos oculares		Crisis oculógira Visión borrosa Dolor ocular Diplopía Fotofobia	
Trastornos cardíacos		Extrasístoles ventriculares Bradicardia Taquicardia Disminución de la	Muerte súbita inexplicable Parada cardíaca <i>Torsades de pointes</i>

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
		amplitud de la onda T en el electrocardiograma Electrocardiograma anormal Inversión de la onda T del electrocardiograma	Arritmia ventricular Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión ortostática Presión arterial aumentada	Síncope Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Hipo	Espasmo orofaríngeo Laringoespasmo Neumonía por aspiración
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dispepsia Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal superior Molestia abdominal Estreñimiento Movimientos intestinales frecuentes Hipersecreción salival	Pancreatitis Disfagia
Trastornos hepatobiliares		Prueba anormal de función hepática Enzimas hepáticas aumentados Alanina aminotransferasa elevada Gamma glutamil transferasa elevada Bilirrubina elevada en sangre Aspartato aminotransferasa elevada	Insuficiencia hepática Ictericia Hepatitis Fosfatasa alcalina elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia Acné Rosácea Eczema Induración de la piel	Erupción Reacción de fotosensibilidad Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rigidez musculoesquelética	Rigidez muscular Espasmos musculares Sacudidas musculares Tirantez muscular Mialgia Dolor en una extremidad Artralgia Dolor de espalda	Rabdomiólisis

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
		Limitación de la movilidad de la articulación Rigidez de nuca Trismo	
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis Glucosuria	Retención urinaria Incontinencia urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	Galactorrea Ginecomastia Dolor mamario a la palpación Sequedad vulvovaginal	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección Induración de la zona de inyección Fatiga	Pirexia Astenia Alteración de la marcha Malestar torácico Reacción en la zona de inyección Eritema en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección Molestia en la zona de inyección Prurito en la zona de inyección Sed Lentitud de movimiento	Alteración de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias	Creatina fosfocinasa en sangre elevada	Glucosa elevada en sangre Glucosa disminuida en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Perímetro abdominal aumentado Colesterol disminuido en sangre Triglicéridos disminuidos en sangre	Fluctuación de la glucosa en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante las fases controladas de ambos estudios con doble enmascaramiento a largo plazo, se observaron reacciones en el lugar de la inyección; que en general fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron con el tiempo. El dolor en el lugar de la inyección (incidencia 5,1 %) tuvo una mediana de aparición en el día 2 después de la inyección y una mediana de duración de 4 días.

En un estudio abierto que comparaba la biodisponibilidad de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg inyectado en el glúteo o en el deltoides, las reacciones relacionadas con el lugar de la inyección fueron ligeramente más frecuentes en el deltoides. La mayoría fueron leves y mejoraron en las inyecciones posteriores. Cuando se compara con los estudios en los que aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg se inyecta en el glúteo, la reaparición del dolor en el lugar de la inyección fue más frecuente en el deltoides.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia en los ensayos clínicos con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg que generalmente se inició alrededor del día 16 después de la primera inyección, y duró una mediana de 18 días.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En estudios en pacientes estables con esquizofrenia, aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg se asoció con una frecuencia más alta de SEP (18,4 %) en comparación con el tratamiento oral con aripiprazol (11,7 %). La acatisia fue el síntoma observado con mayor frecuencia (8,2 %), generalmente se inició alrededor del día 10 después de la primera inyección, y duró una mediana de 56 días. Los sujetos con acatisia se suelen tratar con medicamentos anticolinérgicos, principalmente mesilato de benztropina y trihexifenidilo; y, con menor frecuencia, con medicamentos como propranolol y benzodiacepinas (clonazepam y diazepam), para controlar la acatisia.

El parkinsonismo fue el siguiente acontecimiento observado con mayor frecuencia (6,9 % en el grupo tratado con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, 4,15 % en el grupo tratado con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol y 3,0 % en el grupo placebo, respectivamente).

Distonía

Efecto de clase: en individuos susceptibles y durante los primeros días del tratamiento pueden producirse síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los músculos. Entre los síntomas de distonía se incluyen: espasmo de los músculos del cuello, progresando a veces a contracción de la garganta, dificultad para la deglución, dificultad para respirar, y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y son más graves, en los tratamientos con medicamentos antipsicóticos de primera generación de alta potencia, y a dosis más altas. Se ha observado un riesgo elevado de distonía aguda en los varones y en grupos de menor edad.

Peso

Durante la fase de doble ciego, con control activo del estudio a largo plazo de 38 semanas de duración (ver sección 5.1), la incidencia de aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio hasta la última visita fue del 9,5 % en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y del 11,7 % en el grupo tratado con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol. La incidencia de pérdida de peso ≥ 7 % desde el inicio hasta la última visita fue del 10,2 % en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y del 4,5 % en el grupo tratado con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol. Durante la fase doble ciego, controlada con placebo, del estudio a largo plazo de 52 semanas de duración (ver sección 5.1), la incidencia de aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio hasta la última visita fue del 6,4 % en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y del 5,2 % en el grupo placebo. La incidencia de pérdida de peso ≥ 7 % desde el inicio hasta la última visita fue del 6,4 % en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y del 6,7 % en el grupo placebo. Durante el tratamiento a doble ciego, el cambio medio en el peso corporal desde el inicio hasta la última visita fue de -0,2 kg en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg y -0,4 kg en el grupo placebo ($p = 0,812$).

Prolactina

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

Trastorno asociado al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar trastorno asociado al juego, hipersexualidad, compra compulsiva 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

No se notificaron casos de reacciones adversas asociadas con sobredosis en estudios clínicos con aripiprazol. Se debe tener cuidado de no inyectar este medicamento por error en un vaso sanguíneo. Después de cualquier administración intravenosa involuntaria/accidental de una sobredosis confirmada o sospechada, es necesario un control estrecho del paciente y, si surge cualquier signo o síntoma potencialmente grave, es necesario realizar una monitorización que incluirá la realización de un electrocardiograma de forma continuada. La supervisión médica y la monitorización deben continuarse hasta que el paciente se recupere.

Una simulación de descarga rápida demostró que la media esperada de la concentración de aripiprazol, alcanza un pico de 4 500 ng/ml o aproximadamente 9 veces el rango terapéutico superior. En el caso de descarga rápida de la dosis, se espera que las concentraciones de aripiprazol disminuyan rápidamente al límite superior de la ventana terapéutica, después de alrededor de 3 días. El día 7, la mediana de las concentraciones de aripiprazol disminuye aún más hasta alcanzar concentraciones similares a las que se alcanzan después de la administración de una dosis IM sin descarga rápida.

Mientras las sobredosis son menos probables con medicamentos parenterales que con medicamentos orales, a continuación se muestra información relativa a sobredosis con aripiprazol oral.

Signos y síntomas

En estudios clínicos y experiencias posteriores a la comercialización, se identificaron sobredosis agudas accidentales o intencionadas con aripiprazol sólo, en pacientes adultos, y a dosis estimadas, según notificación, de hasta 1 260 mg (41 veces mayor que la dosis diaria más alta recomendada para aripiprazol) sin que se produjeran fallecimientos. Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron: letargia, elevación de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. Además, se han recibido notificaciones de sobredosis accidental con aripiprazol sólo (hasta 195 mg) en niños, sin que se produjera ningún desenlace mortal. Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron: somnolencia, pérdida transitoria del conocimiento y síntomas extrapiramidales.

Manejo de la sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de soporte, manteniendo una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de que haya múltiples medicamentos implicados. A continuación, se debe empezar de forma inmediata la monitorización cardiovascular y realizar una monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. Después de una sobredosis con aripiprazol, sospechada o confirmada, se debe seguir una estrecha monitorización y supervisión médica hasta la recuperación del paciente.

Hemodiálisis

Aunque no hay información sobre los efectos de la hemodiálisis para tratar una sobredosis de aripiprazol, es improbable que sea útil para dicho tratamiento, dado que aripiprazol presenta una amplia 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 está mediada por una combinación de agonismo parcial a los receptores de la dopamina D_2 y de la serotonina $5-HT_{1A}$ y de antagonismo a los receptores $5-HT_{2A}$. Aripiprazol mostró propiedades antagonistas en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y propiedades agonistas de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta una alta afinidad *in vitro* de unión a los receptores D_2 y D_3 de la dopamina, y a los receptores $5-HT_{1A}$ y $5-HT_{2A}$ de la serotonina, y una afinidad moderada por los receptores D_4 de la dopamina, $5-HT_{2C}$ y $5-HT_7$ de la serotonina, alfa-1 adrenérgico y H_1 de la histamina. Aripiprazol también presentó una moderada afinidad de unión por el sitio de recaptación de la serotonina y una afinidad no apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de la dopamina y la serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

La administración oral, una vez al día, de dosis de aripiprazol de 0,5 a 30 mg, a voluntarios sanos, durante 2 semanas, produjo una reducción dependiente de la dosis en la unión de ^{11}C -racloprida, un ligando de los receptores D_2/D_3 , al caudado y al putamen, detectado por tomografía de emisión de positrones.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos

Aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg

La eficacia de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia fue demostrada en dos estudios doble ciego aleatorizados a largo plazo.

El primer estudio pivotal fue de 38 semanas, aleatorizado, doble ciego, con control activo, diseñado para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este medicamento administrado en inyecciones mensuales, en comparación con aripiprazol administrado en comprimidos orales de 10 mg a 30 mg una vez al día, como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con esquizofrenia.

Este estudio consistió en una fase de selección y tres fases de tratamiento: Fase de conversión, Fase de estabilización oral y Fase doble ciego de control activo.

Seiscientos sesenta y dos pacientes fueron seleccionados para la fase doble ciego, con control activo, de 38 semanas, y fueron asignados aleatoriamente, en una razón de 2:2:1, a uno de los 3 grupos de tratamiento: 1) aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, 2) la dosis de estabilización de aripiprazol oral de 10 mg a 30 mg o 3) aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada. La dosis de aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada se incluyó como una dosis baja para probar la sensibilidad del ensayo para el diseño de no inferioridad.

En los resultados del análisis de la variable primaria de eficacia, la proporción estimada de pacientes que experimentaron una recaída al final de la semana 26 de la fase doble ciego con control activo, mostraron que aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg no es inferior a los comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol.

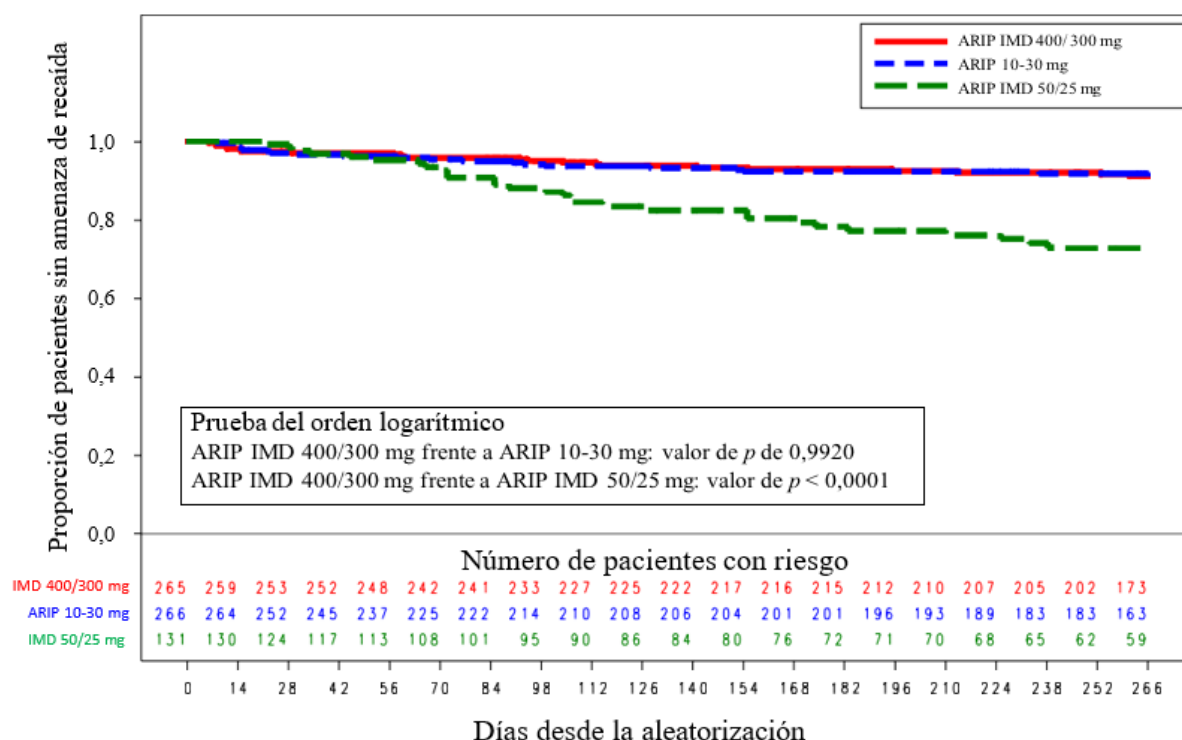
La tasa estimada de recaídas al final de la semana 26 fue del 7,12 % con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, y del 7,76 % con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol, una diferencia de -0,64 %.

El IC 95 % (−5,26, 3,99) por la diferencia en la proporción estimada de pacientes que experimentaron una recaída al final de la semana 26, excluyó el margen predefinido de no inferioridad, 11,5 %. Por lo tanto, aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg no es inferior a los comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol.

La proporción estimada de pacientes que experimentaron una recaída al final de la semana 26 en el grupo aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg fue del 7,12 %, porcentaje estadísticamente significativo menor que en el grupo de aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada, que fue del 21,80 % ($p = 0,0006$). De este modo, se estableció la superioridad de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg sobre aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada y se confirmó la validez del diseño del estudio.

En la Figura 1 se muestran las curvas Kaplan-Meier del tiempo desde la aleatorización hasta la recaída durante la fase de doble ciego, con control activo, de 38 semanas para aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, aripiprazol oral de 10 mg a 30 mg y aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada.

Figura 1 Gráfico Kaplan-Meier o del estimador producto-límite para el Tiempo de Exacerbación de los Síntomas Psicóticos/Recaída



NOTA: ARIP IMD = 400/300 mg = aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg; ARIP 10 mg a 30 mg = aripiprazol oral; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazol inyectable de acción prolongada.

Además, la no inferioridad de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg comparada con aripiprazol oral de 10 mg a 30 mg está respaldada por los resultados del análisis de la Escala del Síndrome Positivo Negativo (PANSS).

Tabla 1 PANSS puntuación total – Cambio desde el inicio a la semana 38-LOCF: Muestra de eficacia aleatorizada^{a, b}

PANSS puntuación total – Cambio desde el inicio hasta la semana 38- LOCF: Muestra de eficacia aleatorizada^{a, b}

	Aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazol oral 10 - 30 mg/día (n = 266)	Aripiprazol inyectable de acción prolongada 50 mg/25 mg (n = 131)
Media basal (DE)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Variación media (DE)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Valor de p	NA	0,0272	0,0002

a Cambio negativo en la puntuación indica mejoría.

b Solo los pacientes que tengan inicio y al menos un post inicio fueron incluidos. Los valores de p se derivaron de la comparación del cambio desde el inicio dentro del análisis del modelo de covarianza con el tratamiento como término y el inicio como covariable.

En el segundo estudio de 52 semanas de duración, de diseño doble ciego, aleatorizado, de retirada, participaron pacientes adultos estadounidenses con diagnóstico de esquizofrenia. Este estudio consistió en una fase de selección y cuatro fases de tratamiento a doble ciego y controlado con placebo: Conversión, Estabilización Oral, y Estabilización con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg. Los pacientes que cumplieron con los requisitos de la estabilización oral en la Fase de Estabilización Oral fueron asignados a recibir, de modo simple ciego, aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, y comenzaron una fase de estabilización con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg durante un mínimo de 12 semanas y un máximo de 36 semanas. Los pacientes aptos para la fase doble ciego, controlada con placebo, se asignaron aleatoriamente para recibir tratamiento con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg o placebo en una razón de 2:1, respectivamente.

En el análisis final de eficacia se incluyó a 403 pacientes aleatorizados y 80 eventos de exacerbación de síntomas psicóticos/recaída. El 39,6 % de los pacientes del grupo placebo habían progresado a una recaída, mientras que en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg este porcentaje fue del 10 %; por lo tanto, los pacientes del grupo placebo tuvieron un riesgo 5,03 veces mayor de experimentar una recaída.

Prolactina

En la fase doble ciego, con control activo, del estudio de 38 semanas, desde el inicio hasta la última visita, hubo una disminución media en los niveles de prolactina en el grupo de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml) comparada con una elevación media en el grupo tratado con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). La incidencia de pacientes tratados con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, que presentaban niveles de prolactina >1 vez el límite superior de la normalidad (LSN) en cualquier evaluación, fue del 5,4 %; en comparación con el 3,5 % de los pacientes tratados con comprimidos orales de 10 mg a 30 mg de aripiprazol.

Los pacientes varones, en general, presentaron una incidencia más alta que las pacientes mujeres en cada grupo de tratamiento.

En la fase de doble ciego controlado con placebo del estudio de 52 semanas, desde el inicio hasta la última visita, hubo una disminución media en los niveles de prolactina en el grupo con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml) en comparación con una elevación media en el grupo con placebo (1,67 ng/ml). La incidencia de los pacientes tratados con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, con niveles de prolactina >1 vez el LSN, fue del 1,9 %; en comparación con el 7,1 % en los pacientes con placebo.

Tratamiento agudo de la esquizofrenia en adultos

La eficacia de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en pacientes adultos con esquizofrenia recidiva aguda se estableció en un estudio clínico a corto plazo (12 semanas) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (n = 339).

La variable primaria de valoración (cambio en la puntuación total de PANSS desde el inicio hasta la semana 10) demostró la superioridad de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg (n = 167) sobre el placebo (n = 172).

Asimismo, las puntuaciones de la subescala positiva y negativa de PANSS, también mostraron una mejoría (reducción) en el tiempo a partir del inicio.

Tabla 2 PANSS puntuación total – Cambio desde el inicio a la semana 10: Muestra de eficacia aleatorizada

PANSS puntuación total – Cambio desde el inicio a la semana 10: Muestra de eficacia aleatorizada^a		
	Aripiprazol suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg	Placebo
Media basal (DE)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Media de mínimos cuadrados (EE)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Valor de p	< 0,0001	
Diferencia del tratamiento^b (IC del 95 %)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

^a Los datos se analizaron utilizando el enfoque de un modelo mixto de mediciones repetidas (MMRM). El análisis solo incluyó sujetos que fueron asignados de forma aleatoria al tratamiento, que recibieron al menos una inyección y a los que se les había realizado una evaluación al inicio y al menos una evaluación de eficacia después del inicio.

^b Diferencia (aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada menos el placebo) en la media de mínimos cuadrados a partir del inicio.

Aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg también demostró una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas representada por el cambio de puntuación en la escala de impresión clínica global - gravedad, (CGI-S) entre el inicio y la semana 10.

El funcionamiento personal y social se evaluó utilizando la escala de comportamiento PSP por sus siglas en inglés. La PSP es una escala validada, calificada por un médico, con la que se mide el funcionamiento personal y social en cuatro ámbitos: actividades socialmente útiles (p. ej., trabajo y estudio), relaciones personales y sociales, cuidado personal y comportamientos alterados y agresivos. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en favor del tratamiento con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg comparado con placebo en la semana 10 (+7,1; p < 0,0001; IC del 95 %: 4,1; 10,1 utilizando un modelo ANCOVA (LOCF)).

El perfil de seguridad fue consistente con el ya conocido para aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg. Sin embargo, hubo diferencias con lo que se ha observado en el uso de mantenimiento en el tratamiento de la esquizofrenia. En un estudio a corto plazo (12 semanas), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en sujetos tratados con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, los síntomas que presentaron al menos el doble de la incidencia que con placebo fueron aumento de peso y acatisia. La incidencia de aumento de peso de ≥ 7 % desde el inicio hasta la última visita (semana 12) fue de 21,5 % para aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg comparado con el grupo placebo de 8,5 %. La acatisia fue el SEP observado con mayor frecuencia (aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg 11,4 % y grupo placebo 3,5 %).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia de aripiprazol suspensión inyectable de liberación prolongada en los subgrupos de población pediátrica con esquizofrenia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, la absorción de aripiprazol a la circulación sistémica es lenta y prolongada, lo que es debido a la baja solubilidad de las partículas de aripiprazol. La media de la semivida de absorción de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg es de 28 días. La absorción de aripiprazol en la formulación de liberación prolongada fue total en relación al estándar de liberación inmediata. Los valores de dosis ajustadas de C_{max} para la formulación de liberación prolongada fueron aproximadamente del 5 % de la C_{max} de la formulación estándar de liberación inmediata. Después de la administración de una dosis única de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en el glúteo y en el deltoides, el grado de absorción (AUC) fue similar en ambos lugares de inyección; sin embargo, la velocidad de absorción (C_{max}) fue superior tras la administración en el deltoides. Después de la administración de dosis múltiples intramusculares, las concentraciones plasmáticas de aripiprazol aumentan gradualmente hasta alcanzar una concentración plasmática máxima a una mediana de t_{max} de 7 días en el caso del glúteo y de 4 días en el caso del deltoides. Las concentraciones del estado estacionario para el sujeto típico se obtuvieron después de la cuarta dosis para ambos lugares de administración. Después de la administración de inyecciones mensuales de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada, de 300 mg a 400 mg, se observan aumentos en las concentraciones y en el AUC de aripiprazol y deshidroaripiprazol inferiores a los que proporcionalmente se producirían con el aumento de la dosis.

Distribución

En función de los resultados de los estudios de administración oral de aripiprazol, éste se distribuye ampliamente a través de todo el cuerpo, con un volumen de distribución aparente de 4,9 l/kg, lo que indica una distribución extravascular extensa. A concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y deshidroaripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

Biotransformación

Aripiprazol sufre una extensa metabolización hepática, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Según estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación y la hidroxilación del aripiprazol, y la N-dealquilación es catalizada por la CYP3A4. Aripiprazol es la fracción predominante del medicamento en circulación sistémica. Después de administrar varias dosis de aripiprazol suspensión prolongada inyectable 400 mg/300 mg, deshidroaripiprazol, el metabolito activo, representa cerca de entre el 29,1 y el 32,5 % del AUC del aripiprazol en plasma.

Eliminación

Después de administrar varias dosis de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, la vida media de eliminación media terminal de aripiprazol es de 46,5 y 29,0 días respectivamente, probablemente debido a una velocidad de absorción limitada por la cinética. Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con ^{14}C , aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Menos del 1 % de aripiprazol inalterado se excretó en orina, y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Metabolizadores lentos de la CYP2D6

Basándose en la farmacocinética de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en humanos, el aclaramiento corporal total de aripiprazol fue de 3,71 l/h en metabolizadores

normales de la CYP2D6, y aproximadamente de 1,88 l/h (aproximadamente 50 % más bajo) en metabolizadores lentos de la CYP2D6 (para recomendación de dosis ver la sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos adultos de edad avanzada y adultos jóvenes después de la administración oral de aripiprazol. Asimismo, no hubo efectos detectables de la edad sobre los análisis farmacocinéticos con aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg en pacientes esquizofrénicos.

Sexo

No hay diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos hombres y mujeres sanos, tras la administración oral de aripiprazol. Asimismo, no hubo efectos clínicamente significativos del sexo en el análisis farmacocinético de aripiprazol como suspensión inyectable de liberación prolongada 400 mg/300 mg, en estudios clínicos con pacientes con esquizofrenia.

Tabaquismo

El estudio de la farmacocinética de aripiprazol oral no ha revelado ninguna evidencia de efectos clínicamente significativos del consumo de tabaco sobre la farmacocinética de aripiprazol.

Etnia

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

Insuficiencia renal

En un estudio de dosis únicas de aripiprazol oral, las características farmacocinéticas del aripiprazol y dehidroaripiprazol fueron similares en pacientes con enfermedad renal grave en comparación con cualquier sujeto joven sano.

Insuficiencia hepática

Un estudio en dosis única de aripiprazol oral, en sujetos con diversos grados de cirrosis hepática (Child-Pugh Clases A, B, y C), no mostró efectos significativos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de aripiprazol y dehidroaripiprazol, sin embargo, el estudio incluyó solo a 3 pacientes con cirrosis hepática Clase C, lo que no es suficiente para sacar conclusiones sobre su capacidad metabólica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil toxicológico para aripiprazol administrado en animales de experimentación, mediante inyección intramuscular es, generalmente, similar al observado tras la administración oral a niveles plasmáticos comparables. Sin embargo, con la inyección intramuscular se observó una respuesta inflamatoria en el lugar de la inyección que consistió en una inflamación granulomatosa, focos (principio activo depositado), infiltrados celulares y edema (hinchazón) y, en monos, fibrosis. Estos efectos se resolvieron gradualmente con la suspensión de la dosis.

Los datos de seguridad de los estudios preclínicos sobre la administración oral de aripiprazol 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.

Aripiprazol oral

Únicamente a dosis o exposición a aripiprazol oral por encima de la dosis o exposición máxima establecida en humanos, se observaron efectos toxicológicos significativos; lo que indica que estos efectos fueron limitados o no tuvieron relevancia en la práctica clínica. Estos efectos fueron: toxicidad adrenocortical dependiente de la dosis en ratas, después de 104 semanas de la administración oral de aproximadamente 3 a 10 veces el AUC media en estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos, y aumento de

los carcinomas adrenocorticales y carcinomas/adenomas adrenocorticales combinados en ratas hembras a aproximadamente 10 veces el AUC media en estado de estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos. La exposición máxima no tumorigénica en ratas hembras fue de aproximadamente 7 veces la exposición a la dosis recomendada en humanos.

Un hallazgo adicional fue la colelitiasis, como consecuencia de la precipitación de los conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos, después de la administración de dosis orales repetidas de 25 mg/kg/día a 125 mg/kg/día, o aproximadamente a dosis de 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos, en mg/m².

Sin embargo, las concentraciones de los conjugados del sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis de humanos, a la dosis más alta propuesta, 30 mg al día, no fueron superiores al 6 % de la concentración biliar en monos, en la semana 39 del estudio, estos valores están muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis repetidas en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad del aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no hubo evidencia de neurotoxicidad o acontecimientos adversos sobre el desarrollo.

En base a los resultados de una serie completa de ensayos estándar de genotoxicidad, aripiprazol se consideró no genotóxico. En estudios de toxicidad reproductiva aripiprazol no redujo la fertilidad.

En ratas, se ha observado toxicidad durante el desarrollo, incluyendo osificación fetal retardada dependiente de la dosis y posibles efectos teratogénicos, en exposiciones a dosis subterapéuticas (basadas en el AUC), y en conejos, en exposiciones a dosis de aproximadamente entre 3 y 11 veces el AUC media en estado estacionario a la máxima dosis clínica recomendada. Se produjo toxicidad materna a dosis similares a las encontradas para la toxicidad sobre el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: carmelosa sódica, manitol, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato, hidróxido de sodio.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

La suspensión se debe inyectar inmediatamente después de ser reconstituida, pero puede conservarse en el vial a una temperatura inferior a 25 °C durante 6 horas.

Después de la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 6 horas a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método para abrir/reconstituir descarte el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe emplearse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación para utilizarlo son responsabilidad del usuario. No conserve la suspensión reconstituida en la jeringa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aripiprazol STADA 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Vial

Vial de vidrio tipo I, con tapón de caucho laminado y sellado con una tapa de aluminio amarillo tipo «flip-off».

Disolvente

Vial de 3 ml de vidrio tipo I con tapón de caucho laminado y sellado con una tapa de aluminio tipo «flip-off».

Aripiprazol STADA 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Vial

Vial de vidrio tipo I, con tapón de caucho laminado y sellado con una tapa de aluminio azul oscuro tipo «flip-off».

Disolvente

Vial de 3 ml de vidrio tipo I con tapón de caucho laminado y sellado con una tapa de aluminio tipo «flip-off».

Envase individual

Los viales llenos y sellados (polvo y disolvente) están empaquetados en una bandeja de plástico junto con una jeringa de 3 ml con Luer lock con una aguja hipodérmica de seguridad, ya colocada, de calibre 21 x 38 mm (1,5 pulgadas), una jeringa desechable de 3 ml con Luer lock, un adaptador de vial, una aguja de seguridad hipodérmica de calibre 23 x 25 mm (1 pulgada), una aguja de seguridad hipodérmica de calibre 22 x 38 mm (1,5 pulgadas) y una aguja de seguridad hipodérmica de calibre 21 x 51 mm (2 pulgadas).

Envase múltiple

Lote de 3 envases individuales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Aripiprazol STADA 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Aripiprazol STADA 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG

Agite el vial vigorosamente durante al menos 30 segundos hasta que la suspensión se vea uniforme, homogénea, opaca, de color blanco lechoso a blanquecino.

Si no se administra la inyección inmediatamente después de la reconstitución, agite vigorosamente durante al menos 60 segundos para resuspenderla antes de inyectarla.

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.

En el prospecto incluido en el estuche se encuentran todas las instrucciones para la utilización y manipulación de polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada 300 mg/400 mg (la información está destinada a profesionales sanitarios).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aripiprazol STADA 300 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG.
91.253

Aripiprazol STADA 400 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada EFG.
91.252

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

Mayo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

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