

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 5 mg comprimidos  
ABILIFY 10 mg comprimidos  
ABILIFY 15 mg comprimidos  
ABILIFY 30 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*ABILIFY 5 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

67 mg de lactosa por comprimido

*ABILIFY 10 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

62,18 mg de lactosa por comprimido

*ABILIFY 15 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

57 mg de lactosa por comprimido

*ABILIFY 30 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

186,54 mg de lactosa por comprimido

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

*ABILIFY 5 mg comprimidos*

Rectangular y azul, grabado con “A-007” y “5” en una cara.

*ABILIFY 10 mg comprimidos*

Rectangular y rosa, grabado con “A-008” y “10” en una cara.

*ABILIFY 15 mg comprimidos*

Redondo y amarillo, grabado con “A-009” y “15” en una cara.

*ABILIFY 30 mg comprimidos*

Redondo y rosa, grabado con “A-011” y “30” en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

ABILIFY está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

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

## **4.2 Posología y forma de administración**

### Posología

#### *Adultos*

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

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* la dosis de inicio recomendada de ABILIFY es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada (ver sección 5.1). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg.

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

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando ABILIFY solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1). ABILIFY es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores.

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

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando ABILIFY 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de ABILIFY en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia de ABILIFY en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

#### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

#### *Fumadores*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver sección 4.5).

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

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

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

#### Forma de administración

ABILIFY se administra por vía oral.

Se deben tomar los comprimidos bucodispersables o la solución oral como una alternativa a ABILIFY comprimidos en pacientes que tengan dificultad para tragar ABILIFY comprimidos (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 a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

#### Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse

una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos.

Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

#### Alteraciones cardiovasculares

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

#### Prolongación del intervalo QT

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

#### Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

#### Otros síntomas extrapiramidales

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

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

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

#### Convulsiones

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

#### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

##### *Aumento de mortalidad*

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de

aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver sección 4.8).

#### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

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

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver sección 4.8).

#### Hipersensibilidad

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

#### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

#### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego

Se han notificado casos post-comercialización de adicción al juego entre pacientes tratados con aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes. El riesgo puede ser mayor

en pacientes con antecedentes de adicción al juego y deben ser controlados cuidadosamente (ver sección 4.8).

#### Lactosa

Aripiprazol comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH

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

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

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8).

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

#### Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista  $H_2$ , bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

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

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la  $C_{max}$  no varió. El AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones de aripiprazol cuando se utiliza de forma

concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem o escitalopram) o del CYP2D6.

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

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

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

#### *Valproato y litio*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

#### Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina

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

### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.



### Lactancia

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

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

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Tabla de reacciones adversas

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, 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.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como “no conocida”.

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética Hiperglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Ganancia de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Agresividad Agitación Nerviosismo
<b>Trastornos del</b>	Acatisia	Discinesia tardía	Síndrome neuroléptico maligno

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>sistema nervioso</b>	Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Distonía	(SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Diplopía	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasmo Espasmo orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato</b>			Priapismo

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>reproductor y de la mama</b>			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa en sangre elevada

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

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

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

#### *Acatisia*

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

#### *Distonía*

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

#### *Prolactina*

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

#### *Parámetros de laboratorio*

La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experimentan potencialmente cambios clínicamente significativos en los parámetros lipídicos y rutinarios de

laboratorio (ver sección 5.1) no revelan ninguna diferencia médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5 % de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0 % de pacientes que recibieron placebo.

### Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Signos y síntomas

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

### Manejo de una sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

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

### Hemodiálisis

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

#### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores  $D_2$  de la dopamina y  $5-HT_{1A}$  de la serotonina y un antagonismo con los receptores  $5-HT_{2A}$  de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores  $D_2$  y  $D_3$  dopaminérgicos,  $5-HT_{1A}$  y  $5-HT_{2A}$  serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores  $D_4$  dopaminérgicos,  $5-HT_{2C}$  y  $5-HT_7$ ,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y  $H_1$  de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del  $^{11}C$ -racloprida, que es un ligando del receptor  $D_2/D_3$ , al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Esquizofrenia*

En tres ensayos de corta duración (de 4 a 6 semanas) controlados con placebo, con más de 1.228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó

una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77 % y haloperidol 73 %). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol (43 %) que para haloperidol (30 %). Las puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

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

#### *Aumento de peso*

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

#### *Parámetros lipídicos*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, aripiprazol ha inducido modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

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

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

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

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

#### *Prolactina*

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

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

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

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con titulación de la dosis y controlados con placebo, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija y controlado con placebo, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración controlados con placebo y fármaco activo, aripiprazol demostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12 en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos. Asimismo, se obtuvieron resultados de eficacia con aripiprazol comparables a los del litio o el haloperidol en términos de proporción de pacientes en la remisión de síntomas de manía en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles plasmáticos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento concomitante condujo a una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

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

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46 % (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65 % (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía). En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo. Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato. Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16 % con aripiprazol + litio y de un 18 % con aripiprazol + valproato comparado con un 45 % con placebo + litio y un 19 % con placebo + valproato.

### Población pediátrica

#### *Esquizofrenia en adolescentes*

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos. En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74 % del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de extensión del ensayo abierto.

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

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

En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV para Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y con una puntuación Y-MRS  $\geq 20$  basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con co-morbilidad existente de TDAH.

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

**Tabla 1: Mejora media desde el valor base de la escala YMRS para co-morbilidad psiquiátrica**

<b>Co-morbilidades Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n = 47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>Co-morbilidades no Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>No TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 a la Semana 4

<sup>b</sup> n = 46 a la Semana 4

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

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

Aripiprazol fue estudiado en pacientes de 6 a 17 años en dos ensayos clínicos de 8 semanas de



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

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

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

La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics (TTS, por sus siglas en inglés) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) antes de iniciar el estudio. Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 8 en la TTS-YGTSS en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg o 10 mg) y de 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg o 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

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

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

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

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Sexo*

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

##### *Tabaquismo*

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

##### *Etnia*

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

##### *Trastornos renales*

Las características farmacocinéticas de aripiprazol y dehidro-aripiprazol se han encontrado similares

en pacientes que padecen insuficiencia renal severa en comparación con sujetos jóvenes sanos.

#### *Trastornos hepáticos*

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

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

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

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica. Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada ó 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

*ABILIFY 5 mg comprimidos*

Laca alumínica de índigo carmín (E 132)

*ABILIFY 10 mg comprimidos*

Óxido de hierro rojo (E 172)

*ABILIFY 15 mg comprimidos*

Óxido de hierro amarillo (E 172)

*ABILIFY 30 mg comprimidos*

Óxido de hierro rojo (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Blister unidosis de aluminio en cajas de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

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

*ABILIFY 5 mg comprimidos*

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimidos)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimidos)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimidos)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimidos)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 comprimidos)

*ABILIFY 10 mg comprimidos*

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 comprimidos)

*ABILIFY 15 mg comprimidos*

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 comprimidos)

*ABILIFY 30 mg comprimidos*

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 comprimidos)

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

Fecha de la primera autorización: 04 de junio de 2004

Fecha de la última revalidación: 04 de junio de 2009

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

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables  
ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables  
ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables*

Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

2 mg aspartamo (E 951) y 0,075 mg de lactosa por comprimido bucodispersable

*ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables*

Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

3 mg aspartamo (E 951) y 0,1125 mg de lactosa por comprimido bucodispersable

*ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables*

Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

6 mg aspartamo (E 951) y 0,225 mg de lactosa por comprimido bucodispersable

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable

*ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables*

Redondo y rosa, grabados con "A" encima de "640" en una cara y "10" en la otra.

*ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables*

Redondo y amarillo, grabados con "A" encima de "641" en una cara y "15" en la otra.

*ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables*

Redondo y rosa, grabados con "A" encima de "643" en una cara y "30" en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

ABILIFY está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

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

### 4.2 Posología y forma de administración

## Posología

### *Adultos*

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

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* la dosis de inicio recomendada de ABILIFY es de 15 mg administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada (ver sección 5.1). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg.

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

## Poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando ABILIFY solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1). ABILIFY es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. ABILIFY no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando ABILIFY 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de ABILIFY en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada.

En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia de ABILIFY en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

#### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

#### *Fumadores*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver sección 4.5).

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

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

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

#### Forma de administración

ABILIFY se administra por vía oral.

Los comprimidos bucodispersables de ABILIFY se administran por vía oral.

El comprimido bucodispersable se debe introducir en la boca, sobre la lengua, donde rápidamente se dispersará con la saliva. Se puede tomar con o sin líquido. Es difícil retirar el comprimido bucodispersable intacto de la boca. Como el comprimido bucodispersable es frágil, se debe tomar inmediatamente una vez abierto el blister. Otra posibilidad, es disolver el comprimido en agua y beber la suspensión resultante.

Se deben tomar los comprimidos bucodispersables o la solución oral como una alternativa a ABILIFY comprimidos en pacientes que tengan dificultad para tragar ABILIFY comprimidos (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 a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

#### Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos.

Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio



con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

#### Alteraciones cardiovasculares

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

#### Prolongación del intervalo QT

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

#### Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

#### Otros síntomas extrapiramidales

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

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

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

#### Convulsiones

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

#### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

##### *Aumento de mortalidad*

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del

grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver sección 4.8).

#### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

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

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver sección 4.8).

#### Hipersensibilidad

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

#### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

#### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego

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

### Pacientes con fenilcetonuria

Aripiprazol comprimidos bucodispersables contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria.

### Lactosa

Aripiprazol comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH

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

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

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8).

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

### Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista  $H_2$ , bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

### *Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6*

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la  $C_{max}$  no varió. El AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

### *Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4*

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

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

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

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

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

#### *Valproato y litio*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

#### Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina.

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

### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién

nacidos.

#### Lactancia

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

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

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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

##### Tabla de reacciones adversas

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, 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.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como “no conocida”.

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

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Diplopía	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del</b>			Priapismo

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>aparato reproductor y de la mama</b>			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa en sangre elevada

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

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

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

#### *Acatisia*

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

#### *Distonía*

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

#### *Prolactina*

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

#### *Parámetros de laboratorio*

La comparación entre aripiprazol y placebo en aquella proporción de pacientes que experimentan

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

### Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).



## 4.9 Sobredosis

### Signos y síntomas

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

### Manejo de una sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

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

### Hemodiálisis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores  $D_2$  de la dopamina y  $5-HT_{1A}$  de la serotonina y un antagonismo con los receptores  $5-HT_{2A}$  de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores  $D_2$  y  $D_3$  dopaminérgicos,  $5-HT_{1A}$  y  $5-HT_{2A}$  serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores  $D_4$  dopaminérgicos,  $5-HT_{2C}$  y  $5-HT_7$ ,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y  $H_1$  de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del  $^{11}C$ -racloprida, que es un ligando del receptor  $D_2/D_3$ , al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Esquizofrenia*

En tres ensayos de corta duración (de 4 a 6 semanas) controlados con placebo, con más de

1.228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos.

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77 % y haloperidol 73 %). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol (43 %) que para haloperidol (30 %). Las puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

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

#### *Aumento de peso*

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

#### *Parámetros lipídicos*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, aripiprazol ha inducido modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

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

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

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

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

#### *Prolactina*

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

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

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

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con titulación de la dosis y controlados con placebo, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija y controlado con placebo, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración controlados con placebo y fármaco activo, aripiprazol demostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12 en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos. Asimismo, se obtuvieron resultados de eficacia con aripiprazol comparables a los del litio o el haloperidol en términos de proporción de pacientes en la remisión de síntomas de manía en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles plasmáticos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento concomitante condujo a una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

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

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46 % (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65 % (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía). En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo. Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato. Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16 % con aripiprazol + litio y de un 18 % con aripiprazol + valproato comparado con un 45 % con placebo + litio y un 19 % con placebo + valproato.

### Población pediátrica

#### *Esquizofrenia en adolescentes*

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos. En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74 % del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de

extensión del ensayo abierto.

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

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

En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV para Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y con una puntuación Y-MRS  $\geq$  20 basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con co-morbilidad existente de TDAH.

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

**Tabla 1: Mejora media desde el valor base de la escala YMRS para co-morbilidad psiquiátrica**

<b>Co-morbilidades Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n = 47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>Co-morbilidades no Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>No TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 a la Semana 4

<sup>b</sup> n = 46 a la Semana 4

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

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

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

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

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

La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics (TTS, por sus siglas en inglés) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) antes de iniciar el estudio. Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 8 en la TTS-YGTSS en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg o 10 mg) y de 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg o 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

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

#### *Tabaquismo*

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

#### *Etnia*

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

#### *Trastornos renales*

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

#### *Trastornos hepáticos*

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

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

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

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica. Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada ó 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Silicato cálcico  
Croscarmelosa sódica  
Crospovidona

Sílice  
Xilitol  
Celulosa microcristalina  
Aspartamo (E 951)  
Acesulfamo potásico  
Sabor vainilla (incluye vainillina y etilvainillina)  
Acido tartárico  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

*ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables*  
Óxido de hierro rojo (E 172)

*ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables*  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

*ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables*  
Óxido de hierro rojo (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Blister unidosis de aluminio en cajas de 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

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

*ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables*  
EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)



*ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables*

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)

*ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables*

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)

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

Fecha de la primera autorización: 04 de junio de 2004

Fecha de la última revalidación: 04 de junio de 2009

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

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 1 mg/ml solución oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 1 mg de aripiprazol.

### Excipientes con efecto conocido (por ml)

200 mg de fructosa, 400 mg de sacarosa, 1.8 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E 218), 0.2 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E 216)

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Líquido transparente entre incoloro y amarillo claro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

ABILIFY está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

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

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Adultos*

*Esquizofrenia:* la dosis recomendada de inicio de ABILIFY es de 10 ó 15 mg/día (es decir, 10 ó 15 ml de solución/día) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. ABILIFY es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (es decir, 10 a 30 ml de solución/día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* la dosis de inicio recomendada de ABILIFY es de 15 mg (es decir, 15 ml de solución/día) administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas en monoterapia o terapia combinada (ver sección 5.1). Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg.

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

incluyendo reducción de la dosis, según el estado clínico.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

*Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando ABILIFY solución oral 1 mg/ml) durante 2 días, incrementado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis recomendada diaria de 10 mg. En caso necesario, aumentos de dosis posteriores deberían ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg (ver sección 5.1). ABILIFY es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. ABILIFY no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más:* la dosis recomendada para ABILIFY es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando ABILIFY 1 mg/ml solución oral) durante 2 días, valorando utilizar 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. La duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para el control de los síntomas y no debe exceder de 12 semanas. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis superiores a la dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos adversos significativos incluyendo eventos relacionados con SEP, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de ABILIFY en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia de ABILIFY en el tratamiento de esquizofrenia y trastorno bipolar I en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

#### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

#### *Fumadores*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver

sección 4.5).

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

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

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

#### Forma de administración

ABILIFY se administra por vía oral.

Se deben tomar los comprimidos bucodispersables o la solución oral como una alternativa a ABILIFY comprimidos en pacientes que tengan dificultad para tragar ABILIFY comprimidos (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 a algunas semanas. Los pacientes deben estar estrechamente controlados durante este periodo.

#### Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos.

Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

#### Alteraciones cardiovasculares

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

#### Prolongación del intervalo QT

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

#### Discinesia tardía

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

tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

#### Otros síntomas extrapiramidales

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

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

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

#### Convulsiones

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

#### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

##### *Aumento de mortalidad*

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver sección 4.8).

##### *Reacciones adversas cerebrovasculares*

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

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

#### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia

y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver sección 4.8).

#### Hipersensibilidad

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

#### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes, alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

#### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego

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

#### Intolerancia

La solución oral contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomarla.

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo los cuales pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH

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

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

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8).

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

#### Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista H<sub>2</sub>, bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

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

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la C<sub>max</sub> no varió. El AUC y la C<sub>max</sub> de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

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

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

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

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

#### *Valproato y litio*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

sección 4.8).

#### Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfino), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina

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

#### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

#### Lactancia

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

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

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, 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.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como “no conocida”.

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética Hiperglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Ganancia de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Agresividad Agitación Nerviosismo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Diplopía	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento Dispepsia		Pancreatitis Disfagia

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
	Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Priapismo
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa en sangre elevada

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

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

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

#### *Acatisia*

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

#### *Distonía*

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

#### *Prolactina*

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

#### *Parámetros de laboratorio*

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

#### Población pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Signos y síntomas

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

### Manejo de una sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

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

### Hemodiálisis

Aunque no hay información sobre los efectos de la hemodiálisis al tratar una sobredosis de aripiprazol,

es improbable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis dado que aripiprazol presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

#### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> dopaminérgicos, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D<sub>4</sub> dopaminérgicos, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y H<sub>1</sub> de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del <sup>11</sup>C-racloprida, que es un ligando del receptor D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Esquizofrenia*

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

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77 % y haloperidol 73 %). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol (43 %) que para haloperidol (30 %). Las puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

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

##### *Aumento de peso*

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

##### *Parámetros lipídicos*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con

placebo, aripiprazol ha inducido modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

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

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

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

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

### *Prolactina*

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

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

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

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con titulación de la dosis y controlados con placebo, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija y controlado con placebo, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración controlados con placebo y fármaco activo, aripiprazol demostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12 en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos. Asimismo, se obtuvieron resultados de eficacia con aripiprazol comparables a los del litio o el haloperidol en términos de proporción de pacientes en la remisión de síntomas de manía en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles plasmáticos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento concomitante condujo a una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

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

demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de recaídas en depresión.

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46 % (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65 % (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía). En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo. Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato. Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16 % con aripiprazol + litio y de un 18 % con aripiprazol + valproato comparado con un 45 % con placebo + litio y un 19 % con placebo + valproato.

### Población pediátrica

#### *Esquizofrenia en adolescentes*

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos. En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74 % del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de extensión del ensayo abierto.

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

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

En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV para Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y con una puntuación Y-MRS  $\geq 20$  basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con co-morbilidad existente de TDAH.

Aripiprazol fue superior al placebo en el cambio desde la línea basal en la semana 4 y en la semana 12 en la puntuación total de Y-MRS. En un análisis post-hoc, la mejora sobre el placebo fue más

pronunciada en los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH en comparación con el grupo sin TDAH, donde no hubo diferencias con el placebo. No se estableció la prevención de la recurrencia.

**Tabla 1: Mejora media desde el valor base de la escala YMRS para co-morbilidad psiquiátrica**

<b>Co-morbilidades Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n = 47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>Co-morbilidades no Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>No TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 a la Semana 4

<sup>b</sup> n = 46 a la Semana 4

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

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

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

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



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

La eficacia de aripiprazol en pacientes pediátricos con síndrome de la Tourette (aripiprazol: n = 99; placebo: n = 44) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, usando un diseño de grupos de tratamiento de dosis fija, basado en el peso y con un rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaban una puntuación media de 30 en la puntuación total de tics (TTS, por sus siglas en inglés) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) antes de iniciar el estudio. Aripiprazol mostró una mejoría de 13,35 en el cambio desde los valores iniciales hasta la semana 8 en la TTS-YGTSS en el grupo que recibió una dosis baja (5 mg o 10 mg) y de 16,94 en el grupo que recibió una dosis alta (10 mg o 20 mg) frente a una mejoría de 7,09 en el grupo de placebo.

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

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

Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

#### *Solución oral*

Aripiprazol se absorbe bien cuando la solución se administra por vía oral. A dosis equivalentes, las concentraciones plasmáticas pico de aripiprazol ( $C_{\text{max}}$ ) en la solución fueron algo más altas pero el área bajo la curva (AUC) fue equivalente al de los comprimidos. En relación al estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que compara la farmacocinética de aripiprazol 30 mg solución oral y aripiprazol 30 mg comprimidos, el ratio solución/comprimidos de los valores de la media geométrica  $C_{\text{max}}$  fue del 122 % (N = 30). Los datos farmacocinéticos de aripiprazol tras una dosis única fueron lineales y proporcionales a la dosis.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Sexo*

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

##### *Tabaquismo*

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

##### *Etnia*

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

##### *Trastornos renales*

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

##### *Trastornos hepáticos*

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

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

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

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron

limitados o sin relevancia clínica. Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la coleditiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada ó 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Edetato disódico  
Fructosa  
Glicerina  
Ácido láctico  
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
Propilenglicol  
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)  
Hidróxido sódico  
Sacarosa  
Agua purificada  
Crema de naranja natural con otros aromas naturales

### **6.2 Incompatibilidades**

La solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con otros alimentos antes de tomarla.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años  
Una vez abierto el envase: 6 meses.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

Frascos de PET con cierre a prueba de niños de polipropileno conteniendo 50, 150 ó 480 ml por frasco.

Cada estuche contiene 1 frasco, un tapón medidor calibrado de polipropileno y un cuentagotas calibrado de polietileno de baja densidad y polipropileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

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

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, frasco de 50 ml)  
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, frasco de 150 ml)  
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, frasco de 480 ml)

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

Fecha de la primera autorización: 04 de junio de 2004  
Fecha de la última revalidación: 04 de junio de 2009

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

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 7,5 mg/ml solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 7,5 mg de aripiprazol. Cada vial contiene 9,75 mg de aripiprazol.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable

Solución acuosa transparente, incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

ABILIFY solución inyectable está indicado en el control rápido de la agitación y alteraciones del comportamiento en pacientes adultos con esquizofrenia o con episodios maníacos en el trastorno bipolar I, cuando el tratamiento oral no es adecuado.

El tratamiento con ABILIFY solución inyectable debe ser interrumpido tan pronto como sea clínicamente posible y se deba iniciar el uso de aripiprazol oral.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

##### *Adultos*

La dosis recomendada de inicio de ABILIFY solución inyectable es de 9,75 mg (1,3 ml), administrada como una única inyección intramuscular. El rango de dosis efectiva de ABILIFY solución inyectable es de 5,25-15 mg como una única inyección. Se puede administrar una dosis más baja de 5,25 mg (0,7 ml), desde un punto de vista clínico individualizado, teniendo también en consideración los medicamentos administrados previamente como tratamiento agudo o de mantenimiento (ver sección 4.5).

Se puede administrar una segunda inyección 2 horas después de la primera, desde un punto de vista clínico individualizado y no se deberían administrar más de tres inyecciones dentro de un período de 24 horas.

La dosis máxima diaria de aripiprazol es de 30 mg (incluyendo todas las formulaciones de ABILIFY).

Si se continúa el tratamiento con aripiprazol oral, consultar la Ficha Técnica de ABILIFY comprimidos, ABILIFY comprimidos bucodispersables, o ABILIFY solución oral.

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ABILIFY en niños y adolescentes entre 0-17 años de edad. No se dispone de datos.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima de 30 mg/día con precaución en pacientes que presentan insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia Renal*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

La eficacia de ABILIFY solución inyectable en pacientes de 65 años y más no ha sido establecida. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos (ver sección 4.4).

#### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver sección 5.2).

#### *Fumadores*

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol (ver sección 4.5).

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

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

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

#### Forma de administración

ABILIFY solución inyectable se administra por vía intramuscular.

Con el fin de aumentar la absorción y minimizar la variabilidad, se recomienda realizar la inyección en el deltoides o en el músculo glúteo mayor evitando zonas adiposas.

ABILIFY solución inyectable no debe ser administrado por vía intravenosa ni subcutánea.

ABILIFY solución inyectable está listo para su uso y destinado solamente a la administración a corto plazo (ver sección 5.1).

### **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**

No se ha establecido la eficacia de ABILIFY solución inyectable en pacientes con agitación y alteraciones del comportamiento en otras condiciones que no sean la esquizofrenia y los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I.

La administración simultánea de antipsicóticos inyectables y benzodiazepinas por vía parenteral puede asociarse con una sedación excesiva y depresión cardiorrespiratoria. Si se considera necesaria una terapia parenteral con benzodiazepinas además de aripiprazol solución inyectable, los pacientes deben ser monitorizados por una posible sedación excesiva o hipotensión ortostática (ver sección 4.5).

En pacientes tratados con ABILIFY solución inyectable se debe prestar atención a la hipotensión ortostática. Se debe monitorizar de forma regular la tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y nivel de consciencia.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ABILIFY solución inyectable en pacientes con intoxicación alcohólica o medicamentosa (tanto con medicamentos prescritos como con drogas ilegales).

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

#### Tendencias suicidas

La aparición de comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas y trastornos del estado de ánimo y en algunos casos ha sido notificado temprano tras la administración inicial o cambio de tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). Debe realizarse una supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo cuando son tratados con antipsicóticos.

Los resultados de un estudio epidemiológico han sugerido que no se incrementó el riesgo de suicidio con aripiprazol comparado con otros antipsicóticos entre pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los datos en pediatría son insuficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (por debajo de 18 años de edad), pero existen pruebas de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol.

#### Alteraciones cardiovasculares

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

#### Prolongación del intervalo QT

En ensayos clínicos sobre el tratamiento con aripiprazol oral, la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8).

#### Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con aripiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso pueden manifestarse después de la interrupción del tratamiento.

#### Otros síntomas extrapiramidales

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

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado con fármacos antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir un aumento de creatina fosfoquinasa,

mioglobinuria (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, todos los principios activos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol deben ser interrumpidos.

#### Convulsiones

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

#### Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

##### Aumento de mortalidad

En tres ensayos controlados con placebo (n = 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) de aripiprazol en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo. El porcentaje de muerte en pacientes tratados con aripiprazol fue del 3,5 % comparado con el 1,7 % del grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, fallo cardíaco, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía) (ver sección 4.8).

##### Reacciones adversas cerebrovasculares

En los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). En total, en estos ensayos, un 1,3 % de los pacientes tratados con aripiprazol notificaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con un 0,6 % de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fijas, hubo una relación dosis respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

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

##### Hiperglucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) en los valores clínicos anómalos de glucemia en comparación con placebo. No se dispone de la valoración del riesgo exacto de reacciones adversas hiperglucémicas que permita la comparación directa entre pacientes tratados con aripiprazol y pacientes tratados con otros antipsicóticos atípicos. Se debe prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), en pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa (ver sección 4.8).

##### Hipersensibilidad

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

##### Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la comorbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable, y puede conducir a complicaciones graves. El aumento de peso ha sido notificado en la post-comercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol. Cuando se han visto, han sido habitualmente en aquellos con factores significativos de riesgo tales como historia de diabetes,



alteraciones tiroideas o adenoma de la pituitaria. En ensayos clínicos con aripiprazol no se ha mostrado que induzcan a aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con trastorno bipolar, aripiprazol ha mostrado que está relacionado con un aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe ser monitorizado en pacientes adolescentes con trastorno bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, debe considerarse la reducción de dosis (ver sección 4.8).

#### Disfagia

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado al uso de medicamentos antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### Adicción al juego

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

#### Los pacientes con co-morbilidad asociada al TDAH

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

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

No se han realizado estudios de interacciones con ABILIFY solución inyectable. La siguiente información fue obtenida a partir de estudios con aripiprazol oral.

Debido al antagonismo del receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol en el SNC, se debe utilizar aripiprazol con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación (ver sección 4.8).

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

#### Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

La administración de lorazepam solución inyectable no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ABILIFY solución inyectable cuando se administran conjuntamente. Sin embargo en un estudio de aripiprazol intramuscular, a dosis única (dosis 15 mg) en voluntarios sanos, administrada conjuntamente con lorazepam intramuscular (dosis 2 mg), la intensidad de sedación fue mayor en esta combinación que la observada con aripiprazol solo.

Famotidina, antagonista  $H_2$ , bloqueante de los ácidos gástricos, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo.

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4 pero no el enzima CYP1A. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en fumadores.

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

En un ensayo clínico de aripiprazol oral en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en 107 %, mientras que la  $C_{max}$  no varió. El AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y un 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Otros potentes inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina o paroxetina, posiblemente

tengan efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

En un ensayo clínico de aripiprazol oral en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente. Aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En metabolizadores lentos de CYP2D6, el uso concomitante de potentes inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol comparado con metabolizadores rápidos de CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otro potente inhibidor CYP3A4 con aripiprazol el posible beneficio debe estar por encima del posible riesgo para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la mitad de la dosis prescrita. Con otros potentes inhibidores de CYP3A4 como itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis.

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

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

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

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

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

#### *Valproato y litio*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

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

#### Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

La administración de ABILIFY solución inyectable no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lorazepam solución inyectable cuando se administran conjuntamente. Sin embargo en un estudio de aripiprazol intramuscular, a dosis única (dosis 15 mg) en voluntarios sanos, administrada conjuntamente con lorazepam intramuscular (dosis 2 mg), la hipotensión ortostática observada fue mayor en esta combinación que la observada con lorazepam solo.

En ensayos clínicos, dosis orales de aripiprazol de 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los sustratos CYP2D6 (índice dextrometorfano/3-metoximorfino),

CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además aripiprazol y dehidro-aripiprazol no modifican el metabolismo mediado por CYP1A2, *in vitro*. Por lo tanto, es improbable que aripiprazol provoque interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

Cuando se administra aripiprazol conjuntamente con valproato, litio o lamotrigina, no se han encontrado cambios clínicamente significativos en las concentraciones de valproato, litio o lamotrigina

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

##### Embarazo

No hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Se han notificado anomalías congénitas; sin embargo, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pueden excluir el desarrollo potencial de toxicidad (ver sección 5.3). Las pacientes deben comunicar a su médico si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como aripiprazol) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

##### Lactancia

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

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

Al igual que con otros antipsicóticos, los pacientes deben tener cuidado al utilizar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos a motor, hasta que tengan la certeza de que aripiprazol no les afecta negativamente. Algunos pacientes pediátricos con Trastorno Bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo son náuseas, vértigo y somnolencia manifestándose cada una en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol solución inyectable.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se produjeron con más frecuencia ( $\geq 1/100$ ) que con placebo, o fueron identificadas como reacciones adversas de posible relevancia médica en ensayos clínicos con aripiprazol solución inyectable (ver sección 5.1).

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, 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.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estos efectos adversos se califica como “no conocida”.

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema de la lengua, edema del rostro, prurito o urticaria)
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética Hiperglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Ganancia de peso
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Agresividad Agitación Nerviosismo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Discinesia tardía Distonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión del gran mal Síndrome serotoninérgico Trastornos del habla
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Diplopía	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable <i>Torsades de pointes</i> Prolongación del intervalo QT Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradycardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Presión arterial diastólica elevada Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival	Boca seca	Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago

	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
	Vómitos		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria Retención urinaria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>			Síndrome de supresión de fármacos en neonatos (ver sección 4.6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Priapismo
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
<b>Exploraciones complementarias</b>			Glucosa elevada en sangre Hemoglobina glicosilada aumentada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa en sangre elevada

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Síntomas extrapiramidales (SEP)*

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

*Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I:* en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3 % en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, también de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue

de 26,6 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 17,6 % para aquellos tratados con litio. En la fase de mantenimiento a largo plazo de 26 semanas de duración de un ensayo controlado con placebo, la incidencia de SEP fue de 18,2 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 15,7 % en pacientes tratados con placebo.

#### *Acatisia*

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

#### *Distonía*

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

#### *Prolactina*

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

#### *Parámetros de laboratorio*

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

#### Población pediátrica

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

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

somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificadas como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), y sequedad de boca, aumento del apetito, e hipotensión ortostática fueron notificados como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). El perfil de seguridad en un ensayo abierto de 26 semanas fue similar al del ensayo controlado con placebo a corto plazo.

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

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

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

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

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

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

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

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

### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Signos y síntomas

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

### Manejo de una sobredosis

El tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en una terapia de sostén, manteniendo una adecuada aireación, oxigenación y ventilación, y tratamiento sintomático. Se debe considerar la posibilidad de múltiples medicamentos implicados. Entonces, se debe empezar inmediatamente la monitorización cardiovascular y se debe incluir la monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. En cualquier confirmación o sospecha de sobredosis con aripiprazol, la monitorización y supervisión médica debe continuar hasta la recuperación del paciente.

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

### Hemodiálisis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12

#### Mecanismo de acción

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y 5-HT<sub>1A</sub> de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta *in vitro* una alta afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> dopaminérgicos, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D<sub>4</sub> dopaminérgicos, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha$ -1 adrenérgicos y H<sub>1</sub> de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del <sup>11</sup>C-racloprida, que es un ligando del receptor D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Agitación en esquizofrenia y trastorno bipolar I con ABILIFY solución inyectable*

En dos ensayos a corto plazo (24 horas) controlados con placebo en los que participaron 554 pacientes adultos con esquizofrenia que presentaban agitación y alteraciones del comportamiento, se observó una mejoría mayor estadísticamente significativa con ABILIFY solución inyectable comparado con placebo y fue similar a haloperidol en síntomas de agitación/conducta.

En un ensayo a corto plazo (24 horas) controlado con placebo en el que participaron 291 pacientes con trastorno bipolar que presentaban agitación y alteraciones del comportamiento, se observó una mayor mejoría (estadísticamente significativa) en síntomas de agitación/conducta, en aquellos pacientes tratados con ABILIFY solución inyectable en comparación con los que recibieron placebo y fue similar a la del brazo control tratado con lorazepam. La mejoría media observada en el Componente de Excitación de la PANSS con respecto a la situación inicial a las 2 horas de la inyección fue de 5,8 para placebo, de 9,6 para lorazepam, y de 8,7 para ABILIFY solución inyectable. En los análisis subpoblacionales en pacientes con episodios mixtos o en pacientes con agitación grave, se observó una respuesta similar en términos de eficacia con respecto a la de la población total pero no se pudo establecer la significación estadística debido al reducido tamaño de la muestra.

##### *Esquizofrenia con aripiprazol oral*

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

Aripiprazol es eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante el tratamiento de continuación, en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al mismo. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantienen la respuesta al medicamento en la semana 52, fue similar en ambos grupos (aripiprazol oral 77 % y haloperidol 73 %). La tasa de terminación global fue significativamente más alta para pacientes de aripiprazol oral (43 %) que para haloperidol oral (30 %). Las puntuaciones reales en las escalas de valoración utilizadas como objetivos secundarios (incluyendo PANNS y Escala de Valoración de Montgomery-Asberg) mostraron una mejoría significativa sobre haloperidol.

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



### *Aumento de peso*

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

### *Parámetros lipídicos*

En un análisis de datos conjuntos de los parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo, aripiprazol ha inducido modificaciones clínicamente significativas en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

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

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

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

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

### *Prolactina*

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

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

### *Episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I tratados con aripiprazol oral*

En dos ensayos en monoterapia de 3 semanas de duración, con titulación de la dosis y controlados con placebo, aripiprazol demostró una eficacia superior con respecto a placebo en la reducción de los síntomas maníacos más allá de las 3 semanas en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin rasgos psicóticos y con o sin ciclación rápida.

En un ensayo en monoterapia de 3 semanas de duración, a dosis fija y controlado con placebo, aripiprazol no logró demostrar una eficacia superior al placebo.

En dos ensayos en monoterapia de 12 semanas de duración controlados con placebo y fármaco activo, aripiprazol demostró una eficacia superior a placebo en la semana 3 y un mantenimiento del efecto comparable al del litio o el haloperidol en la semana 12 en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos. Asimismo, se obtuvieron resultados de eficacia con aripiprazol comparables a los del litio o el haloperidol en términos de

proporción de pacientes en la remisión de síntomas de manía en la semana 12.

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin rasgos psicóticos, parcialmente no-respondedores a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles plasmáticos terapéuticos, la adición de aripiprazol como tratamiento concomitante condujo a una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos con respecto al tratamiento en monoterapia con litio o valproato.

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

En un ensayo de 52 semanas, controlado con placebo, en pacientes que presentaban episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuaciones totales Y-MRS y MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) en combinación con litio o valproato durante 12 semanas seguidas, el tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo con una disminución del riesgo de un 46 % (tasa de riesgo de 0,54) en la prevención de reaparición bipolar y una disminución del riesgo de un 65 % (tasa de riesgo de 0,35) en la prevención de reaparición de manía frente al tratamiento concomitante con placebo, pero no logró demostrar superioridad frente a placebo en la prevención de reaparición de depresión. El tratamiento concomitante con aripiprazol demostró superioridad frente a placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía). En este ensayo, los pacientes fueron designados por los investigadores tanto a un ensayo abierto con litio como con valproato en monoterapia para establecer una falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados durante al menos 12 semanas seguidas con una combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo. Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos estabilizadores del ánimo: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato. Los porcentajes de Kaplan-Meier en la reaparición de cualquier episodio de humor para el brazo de tratamiento adyuvante fueron de un 16 % con aripiprazol + litio y de un 18 % con aripiprazol + valproato comparado con un 45 % con placebo + litio y un 19 % con placebo + valproato.

### Población pediátrica

#### *Esquizofrenia en adolescentes con aripiprazol oral*

En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, se observó una mejoría significativamente mayor con aripiprazol que con placebo en síntomas psicóticos. En un sub-análisis de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 15 a 17 años, representando el 74 % del total de la población incluida, el mantenimiento del efecto fue observado durante las 26 semanas de extensión del ensayo abierto.

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

placebo: n = 36) fue del 0,242 al 0,879 y, por lo tanto, puede deducirse un efecto terapéutico en pacientes de mayor edad.

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

En un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con el criterio DSM-IV para Trastorno Bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y con una puntuación Y-MRS  $\geq 20$  basal. Entre los pacientes incluidos en el análisis de eficacia primaria, 139 pacientes tenían un diagnóstico con co-morbilidad existente de TDAH.

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

**Tabla 1: Mejora media desde el valor base de la escala YMRS para co-morbilidad psiquiátrica**

<b>Co-morbilidades Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n = 47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>Co-morbilidades no Psiquiátricas</b>	Semana 4	Semana 12	<b>No TDAH</b>	Semana 4	Semana 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
ABILIFY 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 a la Semana 4

<sup>b</sup> n = 46 a la Semana 4

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

ABILIFY solución inyectable administrado por vía intramuscular a voluntarios sanos en dosis única se absorbe bien y tiene una biodisponibilidad absoluta del 100 %. El AUC de aripiprazol en las 2 primeras horas tras una inyección intramuscular fue un 90 % mayor de la observada tras la administración de la misma dosis en comprimido; la exposición sistémica fue generalmente similar entre las 2 formulaciones. En 2 estudios realizados en voluntarios sanos los tiempos medios para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico fueron de 1 y 3 horas tras la dosis.

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

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

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

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

#### *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.

#### *Trastornos renales*

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

#### *Trastornos hepáticos*

En un estudio de dosis única en sujetos padeciendo varios niveles de cirrosis hepática (Child-Pugh clases A, B y C) no se ha detectado que la insuficiencia hepática tenga efectos significativos sobre la

farmacocinética de aripiprazol y dehidro-aripiprazol, pero el estudio incluyó sólo 3 pacientes con cirrosis hepática clase C, esto es insuficiente para sacar conclusiones de su capacidad metabólica.

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

La administración de aripiprazol solución inyectable fue bien tolerada y no produjo toxicidad en los órganos diana en ratas y monos, tras la administración de dosis repetidas en exposiciones sistémicas equivalentes a 15 y 5 veces más, respectivamente, de la dosis máxima recomendada en humanos de 30 mg por vía intramuscular. En estudios por vía intravenosa de toxicidad reproductiva, no se observaron nuevos riesgos de seguridad al exponer a las madres a niveles de hasta 15 veces (ratas) y 29 veces (conejos) el equivalente a la exposición humana de 30 mg.

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

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica.

Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos).

La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada.

Un hallazgo adicional fue el de la colelitiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada ó 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día, no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de aripiprazol fue comparable al observado en animales adultos, y no había ninguna evidencia de neurotoxicidad o efectos adversos sobre el desarrollo.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sulfobutiléter β-ciclodextrina (SBECD)

Ácido tartárico

Hidróxido sódico

Agua para inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

18 meses

Una vez abierto: usar el producto inmediatamente.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

Cada caja contiene un vial de cristal tipo I de un solo uso con un tapón de caucho de butilo y un precinto de aluminio tipo “flip-off”.

Cada caja contiene un vial de cristal tipo I de un solo uso con un tapón de caucho de butilo y un precinto de aluminio desgarrable.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

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

EU/1/04/276/036

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

Fecha de la primera autorización: 04 de junio de 2004

Fecha de la última revalidación: 04 de junio de 2009

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

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana Del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone - Italia

AndersonBrecon (UK) Limited  
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye  
Hereford - Herefordshire HR3 5 PG - Reino Unido

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne - Francia

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI) - Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 5 mg comprimidos

aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 x 1 comprimidos

28 x 1 comprimidos

49 x 1 comprimidos

56 x 1 comprimidos

98 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 5 mg comprimidos

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 10 mg comprimidos

aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 x 1 comprimidos

28 x 1 comprimidos

49 x 1 comprimidos

56 x 1 comprimidos

98 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 10 mg comprimidos

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 15 mg comprimidos

aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 x 1 comprimidos

28 x 1 comprimidos

49 x 1 comprimidos

56 x 1 comprimidos

98 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO. CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 15 mg comprimidos

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 30 mg comprimidos

aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene: lactosa monohidrato.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 x 1 comprimidos

28 x 1 comprimidos

49 x 1 comprimidos

56 x 1 comprimidos

98 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 comprimidos)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 comprimidos)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 30 mg comprimidos

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA CARTÓN

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 x 1 comprimidos bucodispersables

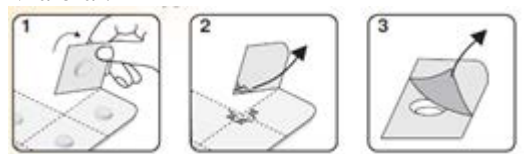
28 x 1 comprimidos bucodispersables

49 x 1 comprimidos bucodispersables

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.



#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA CARTÓN

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 x 1 comprimidos bucodispersables

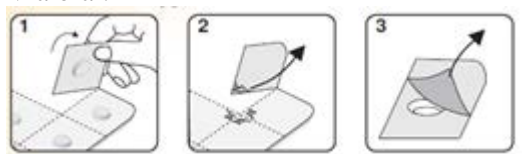
28 x 1 comprimidos bucodispersables

49 x 1 comprimidos bucodispersables

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.



#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA CARTÓN

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aspartamo y lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 x 1 comprimidos bucodispersables

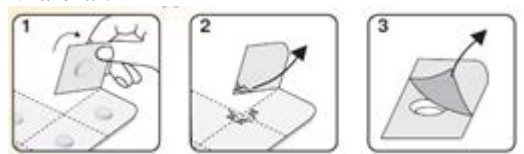
28 x 1 comprimidos bucodispersables

49 x 1 comprimidos bucodispersables

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.



#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 comprimidos bucodispersables)  
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 comprimidos bucodispersables)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ABILIFY 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables

aripiprazol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ESTUCHE Y ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 1 mg/ml solución oral  
aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 1 mg de aripiprazol.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene fructosa, sacarosa, E218, y E216.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

50 ml solución oral  
150 ml solución oral  
480 ml solución oral

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Una vez abierto el envase, usar durante 6 meses.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**Estuche:**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/033 – frasco de 50 ml  
EU/1/04/276/034 – frasco de 150 ml  
EU/1/04/276/035 – frasco de 480 ml

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**Estuche:** ABILIFY 1 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ABILIFY 7,5 mg/ml solución inyectable  
aripiprazol

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 7,5 mg de aripiprazol. Un vial contiene 9,75 mg en 1,3 ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene sulfobutiléter b-ciclodextrina, ácido tartárico, hidróxido sódico, y agua para preparaciones inyecctables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
1 vial  
9,75 mg / 1,3 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intramuscular

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/276/036

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Justificación aceptada para no incluir Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ABILIFY 7,5 mg/ml solución inyectable  
aripiprazol  
Vía IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

9,75 mg / 1,3 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**ABILIFY 5 mg comprimidos**  
**ABILIFY 10 mg comprimidos**  
**ABILIFY 15 mg comprimidos**  
**ABILIFY 30 mg comprimidos**

aripiprazol

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es ABILIFY comprimidos y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos
3. Cómo tomar ABILIFY comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ABILIFY comprimidos
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ABILIFY comprimidos y para qué se utiliza

ABILIFY comprimidos contiene el principio activo aripiprazol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 15 años o más que padecen una enfermedad caracterizada por síntomas tales como oír, ver y sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla incoherente y monotonía emocional y de comportamiento. Las personas en este estado pueden también sentirse deprimidas, culpables, inquietas o tensas.

ABILIFY comprimidos se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 13 años o más que padecen un trastorno caracterizado por síntomas tales como sentirse eufórico, tener una energía exagerada, necesidad de dormir mucho menos de lo habitual, hablar muy deprisa con fuga de ideas y a veces, una irritabilidad grave. En adultos también previene esta situación en pacientes que han respondido al tratamiento con ABILIFY comprimidos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos

##### No tome ABILIFY comprimidos

- si es alérgico a aripiprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos si usted padece

- niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento de apetito y sensación de debilidad) o historia familiar de diabetes
- convulsiones
- movimientos musculares irregulares e involuntarios, especialmente en la cara
- enfermedades cardiovasculares, historia familiar de enfermedad cardiovascular, ictus o "mini" ictus, presión sanguínea anormal

- coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que los antipsicóticos han sido asociados con la formación de coágulos sanguíneos
- antecedentes de adicción al juego

Si nota que está ganando peso, desarrolla movimientos inusuales, experimenta somnolencia que interfiere con sus actividades diarias normales, tiene alguna dificultad al tragar o presenta síntomas alérgicos, por favor informe a su médico.

Si padece demencia (pérdida de memoria y otras capacidades mentales), usted o la persona que le cuida o familiar, deberá informar a su médico si alguna vez ha tenido un ictus o “mini” ictus.

Hable inmediatamente con su médico si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo. Se han notificado casos de pacientes que experimentan pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento con aripiprazol.

Hable inmediatamente con su médico si nota entumecimiento o rigidez de los músculos con fiebre alta, sudores, alteración del estado mental, o latido del corazón muy rápido o irregular.

### **Niños y adolescentes**

No utilice este medicamento en niños y adolescentes menores de 13 años. Se desconoce si es seguro y efectivo en estos pacientes.

### **Otros medicamentos y ABILIFY comprimidos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sin receta.

Medicamentos que bajan la presión sanguínea: ABILIFY comprimidos puede aumentar el efecto de medicamentos utilizados para bajar la presión sanguínea. Asegúrese de comunicar a su médico si utiliza alguna medicina para controlar la presión sanguínea.

Si está utilizando ABILIFY comprimidos con algún otro medicamento puede necesitar cambiar su dosis de ABILIFY comprimidos. Es especialmente importante mencionar a su médico lo siguiente:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco
- Antidepresivos o remedios a base de plantas medicinales utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad
- Antifúngicos
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: triptanos, tramadol, triptófano, ISRS (como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con ABILIFY comprimidos, debe comunicárselo a su médico.

### **Toma de ABILIFY comprimidos con alimentos, bebidas y alcohol**

ABILIFY comprimidos se puede tomar independientemente de las comidas. Se debe evitar el consumo de alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con ABILIFY comprimidos en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

**Asegúrese de comunicar a su médico inmediatamente si está dando el pecho.**

Si está tomando ABILIFY comprimidos, no debe dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas, hasta saber cómo le afecta ABILIFY comprimidos.

### **ABILIFY comprimidos contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar ABILIFY comprimidos**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**La dosis recomendada para adultos es de 15 mg una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores y mayores hasta un máximo de 30 mg una vez al día.

### **Uso en niños y adolescentes**

Este medicamento debe iniciarse con la solución oral (líquida) a una dosis baja.

Gradualmente la dosis puede ser aumentada a **la dosis recomendada para adolescentes de 10 mg una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores o mayores hasta un máximo de 30 mg una vez al día.

Si estima que la acción de ABILIFY comprimidos es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

**Trate de tomar ABILIFY comprimidos a la misma hora cada día.** No importa si lo toma con o sin alimentos. Tome siempre los comprimidos con agua y tráguelos enteros.

**Incluso si se siente mejor,** no altere o interrumpa la dosis diaria de ABILIFY comprimidos sin consultar primero a su médico.

### **Si toma más ABILIFY comprimidos del que debe**

Si se da cuenta de que ha tomado más ABILIFY del que le ha recomendado su médico (o si alguien más ha tomado parte de su ABILIFY), póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no puede comunicar con su médico, vaya al hospital más próximo y lleve consigo el envase.

### **Si olvidó tomar ABILIFY comprimidos**

Si olvida una dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, pero no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con ABILIFY comprimidos**

No interrumpa su tratamiento sólo porque se sienta mejor. Es importante que siga tomando ABILIFY comprimidos durante el tiempo que su médico le haya indicado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):



- diabetes mellitus;
- problemas para dormir;
- ansiedad;
- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto, dificultad para permanecer sentado;
- movimientos de torsión, contorsión o espasmódicos incontrolables, piernas inquietas;
- temblor;
- dolor de cabeza;
- cansancio;
- somnolencia;
- mareo;
- estremecimiento y visión borrosa;
- dificultad para evacuar o disminución de la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento);
- indigestión;
- náuseas;
- mayor producción de saliva;
- vómitos;
- sensación de cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre;
- niveles excesivamente altos de azúcar en sangre;
- depresión;
- interés sexual alterado o elevado;
- movimientos incontrolables de la boca, la lengua y las extremidades (discinesia tardía);
- trastorno muscular que provoca movimientos de torsión (disonia);
- visión doble;
- latido cardíaco acelerado;
- bajada de la presión sanguínea al ponerse de pie que provoca mareo, aturdimiento o desmayo;
- hipo.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante la fase post-comercialización de aripiprazol oral, pero se desconoce la frecuencia de aparición:

- niveles bajos de glóbulos blancos;
- niveles bajos de plaquetas;
- reacción alérgica (p. ej., hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picores y enrojecimiento);
- aparición o empeoramiento de diabetes, cetoacidosis (cetonas en sangre y orina) o coma;
- azúcar elevado en sangre,
- niveles insuficientes de sodio en sangre;
- pérdida del apetito (anorexia);
- pérdida de peso;
- aumento de peso;
- pensamientos suicidas, intento de suicidio y suicidio;
- adicción al juego;
- agresividad;
- agitación;
- nerviosismo;
- combinación de fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudores, disminución de la consciencia, cambios bruscos de la tensión arterial y del ritmo cardíaco, y desmayos (síndrome neuroléptico maligno);
- convulsiones;
- síndrome serotoninérgico (una reacción que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular);

- trastorno del habla;
- muerte súbita inexplicada;
- latido cardíaco irregular potencialmente mortal;
- ataque al corazón;
- latido cardíaco más lento;
- coágulos sanguíneos en las venas especialmente de las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor, y enrojecimiento de la pierna), que pueden trasladarse a través de los vasos sanguíneos a los pulmones causando dolor en el pecho y dificultad al respirar (si usted nota cualquiera de estos síntomas, acuda inmediatamente a su médico);
- presión sanguínea elevada;
- desmayos;
- inhalación accidental de comida con riesgo de neumonía (infección pulmonar);
- espasmos de los músculos alrededor de la glotis (una parte de la laringe);
- inflamación del páncreas;
- dificultad para tragar;
- diarrea;
- molestias abdominales;
- malestar de estómago;
- fallo hepático;
- inflamación del hígado;
- coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos;
- análisis con valores hepáticos anormales;
- sarpullido;
- sensibilidad a la luz;
- calvicie;
- sudoración excesiva;
- degradación anormal de los músculos que puede provocar problemas renales;
- dolor muscular;
- rigidez;
- pérdida involuntaria de orina (incontinencia);
- dificultad para orinar;
- síntomas de abstinencia en los recién nacidos por exposición a fármacos durante el embarazo;
- erección prolongada y/o dolorosa;
- dificultad para controlar la temperatura central corporal o recalentamiento;
- dolor de pecho;
- manos, tobillos o pies hinchados;
- en los análisis de sangre: fluctuación de los niveles de azúcar en sangre, aumento de la hemoglobina glucosilada.

En pacientes de edad avanzada con demencia, se han comunicado mayor número de casos fatales mientras tomaban aripiprazol. Además, se han comunicado casos de ictus o "mini" ictus.

### **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Adolescentes de 13 años o más experimentaron efectos adversos similares en frecuencia y tipo a los de los adultos excepto en somnolencia, espasmos o contracciones incontrolables, inquietud, y cansancio que fueron muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) y dolor abdominal superior, sequedad de boca, aumento de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares, movimientos involuntarios de las extremidades, y mareos, especialmente cuando se levantaron tras estar tumbados o sentados, que fueron frecuentes (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de ABILIFY comprimidos

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ABILIFY comprimidos

- El principio activo es aripiprazol.  
Cada comprimido contiene 5 mg de aripiprazol.  
Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.  
Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.  
Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio.

#### Recubrimiento del comprimido

ABILIFY 5 mg comprimidos:	laca aluminica de índigo carmín (E 132)
ABILIFY 10 mg comprimidos:	óxido de hierro rojo (E 172)
ABILIFY 15 mg comprimidos:	óxido de hierro amarillo (E 172)
ABILIFY 30 mg comprimidos:	óxido de hierro rojo (E 172)

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de ABILIFY 5 mg son rectangulares y de color azul, grabados con “A-007” y “5” sobre una cara.

Los comprimidos de ABILIFY 10 mg son rectangulares y de color rosa, grabados con “A-008” y “10” sobre una cara.

Los comprimidos de ABILIFY 15 mg son redondos y de color amarillo, grabados con “A-009” y “15” sobre una cara.

Los comprimidos de ABILIFY 30 mg son redondos y de color rosa, grabados con “A-011” y “30” sobre una cara.

ABILIFY se presenta en blísters unidos envasados en cajas que contienen 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1 ó 98 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

### Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone - Italia

AndersonBrecon (UK) Limited  
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye  
Hereford - Herefordshire HR3 5PG - Reino Unido

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**България**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)69 170086-0

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5000

**România**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 00 63 27 10

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 854 528 660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 854 528 660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

**ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables**  
**ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables**  
**ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables**

aripiprazol

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es ABILIFY comprimidos bucodispersables y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables
3. Cómo tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ABILIFY comprimidos bucodispersables
6. Contenido del envase e información adicional

### 1. Qué es ABILIFY comprimidos bucodispersables y para qué se utiliza

ABILIFY comprimidos bucodispersables contiene el principio activo aripiprazol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 15 años o más que padecen una enfermedad caracterizada por síntomas tales como oír, ver y sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla incoherente y monotonía emocional y de comportamiento. Las personas en este estado pueden también sentirse deprimidas, culpables, inquietas o tensas.

ABILIFY comprimidos bucodispersables se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 13 años o más que padecen un trastorno caracterizado por síntomas tales como sentirse eufórico, tener una energía exagerada, necesidad de dormir mucho menos de lo habitual, hablar muy deprisa con fuga de ideas y a veces, una irritabilidad grave. En adultos también previene esta situación en pacientes que han respondido al tratamiento con ABILIFY comprimidos bucodispersables.

### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables

#### No tome ABILIFY comprimidos bucodispersables

- si es alérgico a aripiprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables si usted padece

- niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento de apetito y sensación de debilidad) o historia familiar de diabetes
- convulsiones
- movimientos musculares irregulares e involuntarios, especialmente en la cara
- enfermedades cardiovasculares, historia familiar de enfermedad cardiovascular, ictus o "mini" ictus, presión sanguínea anormal

- coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que los antipsicóticos han sido asociados con la formación de coágulos sanguíneos
- antecedentes de adicción al juego

Si nota que está ganando peso, desarrolla movimientos inusuales, experimenta somnolencia que interfiere con sus actividades diarias normales, tiene alguna dificultad al tragar o presenta síntomas alérgicos, por favor informe a su médico.

Si padece demencia (pérdida de memoria y otras capacidades mentales), usted o la persona que le cuida o familiar, deberá informar a su médico si alguna vez ha tenido un ictus o “mini” ictus.

Hable inmediatamente con su médico si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo. Se han notificado casos de pacientes que experimentan pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento con aripiprazol.

Hable inmediatamente con su médico si nota entumecimiento o rigidez de los músculos con fiebre alta, sudores, alteración del estado mental, o latido del corazón muy rápido o irregular.

### **Niños y adolescentes**

No utilice este medicamento en niños y adolescentes menores de 13 años. Se desconoce si es seguro y efectivo en estos pacientes.

### **Otros medicamentos y ABILIFY comprimidos bucodispersables**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sin receta.

Medicamentos que bajan la presión sanguínea: ABILIFY comprimidos bucodispersables puede aumentar el efecto de medicamentos utilizados para bajar la presión sanguínea. Asegúrese de comunicar a su médico si utiliza alguna medicina para controlar la presión sanguínea.

Si está utilizando ABILIFY comprimidos bucodispersables con algún otro medicamento puede necesitar cambiar su dosis de ABILIFY comprimidos bucodispersables. Es especialmente importante mencionar a su médico lo siguiente:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco
- Antidepresivos o remedios a base de plantas medicinales utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad
- Antifúngicos
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: triptanos, tramadol, triptófano, ISRS (como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con ABILIFY comprimidos bucodispersables, debe comunicárselo a su médico.

### **Toma de ABILIFY comprimidos bucodispersables con alimentos, bebidas y alcohol**

ABILIFY comprimidos bucodispersables se puede tomar independientemente de las comidas. Se debe evitar el consumo de alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con ABILIFY comprimidos bucodispersables en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al

respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

**Asegúrese de comunicar a su médico inmediatamente si está dando el pecho.**

Si está tomando ABILIFY comprimidos bucodispersables, no debe dar el pecho.

#### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas, hasta saber cómo le afecta ABILIFY comprimidos bucodispersables.

#### **ABILIFY comprimidos bucodispersables contiene aspartamo**

Los pacientes que no pueden tomar fenilalanina deben tener en cuenta que ABILIFY comprimidos bucodispersables contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina. **Puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria.**

#### **ABILIFY comprimidos bucodispersables contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**La dosis recomendada para adultos es de 15 mg una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores y mayores hasta un máximo de 30 mg, una vez al día.

#### **Uso en niños y adolescentes**

Este medicamento debe iniciarse con la solución oral (líquida) a una dosis baja.

Gradualmente la dosis puede ser aumentada a **la dosis recomendada para adolescentes de 10 mg una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores o mayores hasta un máximo de 30 mg una vez al día.

Si estima que la acción de ABILIFY comprimidos bucodispersables es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

**Trate de tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables a la misma hora cada día.** No importa si lo toma con o sin alimentos.

No abra el blíster hasta que no vaya a tomarlo. Para tomar un comprimido, abra el envase y retire el aluminio del blíster quedando el comprimido a la vista. No presione el comprimido a través del aluminio porque esto podría estropearlo. Una vez abierto el blíster, con las manos secas, coja el comprimido y coloque el comprimido bucodispersable completo sobre la lengua. La desintegración del comprimido ocurre rápidamente con la saliva. El comprimido bucodispersable se puede tomar con o sin líquido.

Otra posibilidad es, disolver el comprimido en agua y beber la suspensión resultante.

**Incluso si se siente mejor,** no altere o interrumpa la dosis diaria de ABILIFY comprimidos bucodispersables sin consultar primero a su médico.

#### **Si toma más ABILIFY comprimidos bucodispersables del que debe**

Si se da cuenta de que ha tomado más ABILIFY comprimidos bucodispersables del que le ha recomendado su médico (o si alguien más ha tomado parte de su ABILIFY comprimidos bucodispersables), póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no puede comunicar con su médico, vaya al hospital más próximo y lleve consigo el envase.



**Si olvidó tomar ABILIFY comprimidos bucodispersables**

Si olvida una dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, pero no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con ABILIFY comprimidos bucodispersables**

No interrumpa su tratamiento sólo porque se sienta mejor. Es importante que siga tomando ABILIFY comprimidos bucodispersables durante el tiempo que su médico le haya indicado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- diabetes *mellitus*;
- problemas para dormir;
- ansiedad;
- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto, dificultad para permanecer sentado;
- movimientos de torsión, contorsión o espasmódicos incontrolables, piernas inquietas;
- temblor;
- dolor de cabeza;
- cansancio;
- somnolencia;
- mareo;
- estremecimiento y visión borrosa;
- dificultad para evacuar o disminución de la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento);
- indigestión;
- náuseas;
- mayor producción de saliva;
- vómitos;
- sensación de cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre;
- niveles excesivamente altos de azúcar en sangre;
- depresión;
- interés sexual alterado o elevado;
- movimientos incontrolables de la boca, la lengua y las extremidades (discinesia tardía);
- trastorno muscular que provoca movimientos de torsión (disonia);
- visión doble;
- latido cardíaco acelerado;
- bajada de la presión sanguínea al ponerse de pie que provoca mareo, aturdimiento o desmayo;
- hipo.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante la fase post-comercialización de aripiprazol oral, pero se desconoce la frecuencia de aparición:

- niveles bajos de glóbulos blancos;
- niveles bajos de plaquetas;
- reacción alérgica (p. ej., hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picores y enrojecimiento);

- aparición o empeoramiento de diabetes, cetoacidosis (cetonas en sangre y orina) o coma;
- azúcar elevado en sangre,
- niveles insuficientes de sodio en sangre;
- pérdida del apetito (anorexia);
- pérdida de peso;
- aumento de peso;
- pensamientos suicidas, intento de suicidio y suicidio;
- adicción al juego;
- agresividad;
- agitación;
- nerviosismo;
- combinación de fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudores, disminución de la consciencia, cambios bruscos de la tensión arterial y del ritmo cardiaco, y desmayos (síndrome neuroléptico maligno);
- convulsiones;
- síndrome serotoninérgico (una reacción que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular);
- trastorno del habla;
- muerte súbita inexplicada;
- latido cardiaco irregular potencialmente mortal;
- ataque al corazón;
- latido cardiaco más lento;
- coágulos sanguíneos en las venas especialmente de las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor, y enrojecimiento de la pierna), que pueden trasladarse a través de los vasos sanguíneos a los pulmones causando dolor en el pecho y dificultad al respirar (si usted nota cualquiera de estos síntomas, acuda inmediatamente a su médico);
- presión sanguínea elevada;
- desmayos;
- inhalación accidental de comida con riesgo de neumonía (infección pulmonar);
- espasmos de los músculos alrededor de la glotis (una parte de la laringe);
- inflamación del páncreas;
- dificultad para tragar;
- diarrea;
- molestias abdominales;
- malestar de estómago;
- fallo hepático;
- inflamación del hígado;
- coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos;
- análisis con valores hepáticos anormales;
- sarpullido;
- sensibilidad a la luz;
- calvicie;
- sudoración excesiva;
- degradación anormal de los músculos que puede provocar problemas renales;
- dolor muscular;
- rigidez;
- pérdida involuntaria de orina (incontinencia);
- dificultad para orinar;
- síntomas de abstinencia en los recién nacidos por exposición a fármacos durante el embarazo;
- erección prolongada y/o dolorosa;
- dificultad para controlar la temperatura central corporal o recalentamiento;
- dolor de pecho;
- manos, tobillos o pies hinchados;
- en los análisis de sangre: fluctuación de los niveles de azúcar en sangre, aumento de la hemoglobina glucosilada.

En pacientes de edad avanzada con demencia, se han comunicado mayor número de casos fatales mientras tomaban aripiprazol. Además, se han comunicado casos de ictus o "mini" ictus.

### **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Adolescentes de 13 años o más experimentaron efectos adversos similares en frecuencia y tipo a los de los adultos excepto en somnolencia, espasmos o contracciones incontrolables, inquietud, y cansancio que fueron muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) y dolor abdominal superior, sequedad de boca, aumento de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares, movimientos involuntarios de las extremidades, y mareos, especialmente cuando se levantaron tras estar tumbados o sentados, que fueron frecuentes (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ABILIFY comprimidos bucodispersables**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ABILIFY comprimidos bucodispersables**

- El principio activo es aripiprazol.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 10 mg de aripiprazol.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de aripiprazol.  
Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de aripiprazol.
- Los demás componentes son silicato cálcico, croscarmelosa sódica, crospovidona, sílice, xilitol, celulosa microcristalina, aspartamo, acesulfamo potásico, sabor vainilla, ácido tartárico, estearato de magnesio.

#### Recubrimiento del comprimido

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables: óxido de hierro rojo (E 172)

ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables: óxido de hierro amarillo (E 172)

ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables: óxido de hierro rojo (E 172)

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos bucodispersables de ABILIFY 10 mg son redondos y de color rosa, grabados con "A" encima de "640" en una cara y "10" en la otra.

Los comprimidos bucodispersables de ABILIFY 15 mg son redondos y de color amarillo, grabados con "A" encima de "641" en una cara y "15" en la otra.

Los comprimidos bucodispersables de ABILIFY 30 mg son redondos y de color rosa, grabados con "A" encima de "643" en una cara y "30" en la otra.

ABILIFY comprimidos bucodispersables se presenta en blísters unidos envasados en cajas que contienen 14 x 1, 28 x 1 ó 49 x 1 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone - Italia

**Elaiapharm**

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne - Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**България**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)69 170086-0

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5000

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 00 63 27 10

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 854 528 660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 854 528 660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### ABILIFY 1 mg/ml solución oral

aripiprazol

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es ABILIFY solución oral y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY solución oral
3. Cómo tomar ABILIFY solución oral
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ABILIFY solución oral
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ABILIFY solución oral y para qué se utiliza

ABILIFY solución oral contiene el principio activo aripiprazol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 15 años o más que padecen una enfermedad caracterizada por síntomas tales como oír, ver y sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla incoherente y monotonía emocional y de comportamiento. Las personas en este estado pueden también sentirse deprimidas, culpables, inquietas o tensas.

ABILIFY solución oral se utiliza para tratar adultos y adolescentes de 13 años o más que padecen un trastorno caracterizado por síntomas tales como sentirse eufórico, tener una energía exagerada, necesidad de dormir mucho menos de lo habitual, hablar muy deprisa con fuga de ideas y a veces, una irritabilidad grave. En adultos también previene esta situación en pacientes que han respondido al tratamiento con ABILIFY solución oral.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ABILIFY solución oral

##### No tome ABILIFY solución oral

- si es alérgico a aripiprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ABILIFY solución oral si usted padece

- Niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento de apetito y sensación de debilidad) o historia familiar de diabetes
- Convulsiones
- Movimientos musculares irregulares e involuntarios, especialmente en la cara
- Enfermedades cardiovasculares, historia familiar de enfermedad cardiovascular, ictus o "mini" ictus, presión sanguínea anormal
- Coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que los antipsicóticos han sido asociados con la formación de coágulos sanguíneos
- Antecedentes de adicción al juego

Si nota que está ganando peso, desarrolla movimientos inusuales, experimenta somnolencia que interfiere con sus actividades diarias normales, tiene alguna dificultad al tragar o presenta síntomas alérgicos, por favor informe a su médico.

Si padece demencia (pérdida de memoria y otras capacidades mentales), usted o la persona que le cuida o familiar, deberá informar a su médico si alguna vez ha tenido un ictus o “mini” ictus.

Hable inmediatamente con su médico si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo. Se han notificado casos de pacientes que experimentan pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento con aripiprazol.

Hable inmediatamente con su médico si nota entumecimiento o rigidez de los músculos con fiebre alta, sudores, alteración del estado mental, o latido del corazón muy rápido o irregular.

### **Niños y adolescentes**

No utilice este medicamento en niños y adolescentes menores de 13 años. Se desconoce si es seguro y efectivo en estos pacientes.

### **Otros medicamentos y ABILIFY solución oral**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sin receta.

Medicamentos que bajan la presión sanguínea: ABILIFY solución oral puede aumentar el efecto de medicamentos utilizados para bajar la presión sanguínea. Asegúrese de comunicar a su médico si utiliza alguna medicina para controlar la presión sanguínea.

Si está utilizando ABILIFY solución oral con algún otro medicamento puede necesitar cambiar su dosis de ABILIFY solución oral. Es especialmente importante mencionar a su médico lo siguiente:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco
- Antidepresivos o remedios a base de plantas medicinales utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad
- Antifúngicos
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: triptanos, tramadol, triptófano, ISRS (como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con ABILIFY solución oral, debe comunicárselo a su médico.

### **Toma de ABILIFY solución oral con alimentos, bebidas y alcohol**

ABILIFY solución oral se puede tomar independientemente de las comidas. Sin embargo, la solución oral no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con algún alimento antes de su administración. Se debe evitar el consumo de alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con ABILIFY solución oral en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

**Asegúrese de comunicar a su médico inmediatamente si está dando el pecho.**

Si está tomando ABILIFY solución oral, no debe dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas, hasta saber cómo le afecta ABILIFY solución oral.

### **ABILIFY solución oral contiene fructosa, sacarosa y parahidroxibenzoatos**

Cada ml de ABILIFY solución oral contiene 200 mg de fructosa y 400 mg de sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Los parahidroxibenzoatos pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

## **3. Cómo tomar ABILIFY solución oral**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**La dosis recomendada para adultos es de 15 ml de solución (que corresponden a 15 mg de aripiprazol) una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores o mayores hasta un máximo de 30 mg (es decir, 30 ml) una vez al día.

### **Uso en niños y adolescentes**

**La dosis recomendada para adolescentes es de 10 ml de solución (que corresponden a 10 mg de aripiprazol) una vez al día.** Sin embargo su médico puede prescribirle dosis menores o mayores hasta un máximo de 30 ml (es decir, 30 mg) una vez al día.

Esta dosis de ABILIFY solución oral debe medirse utilizando el tapón calibrado o el cuentagotas calibrado de 2 ml que viene en el estuche.

Si estima que la acción de ABILIFY solución oral es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

**Trate de tomar ABILIFY solución oral a la misma hora cada día.** No importa si lo toma con o sin alimentos. Sin embargo no se debe diluir con otros líquidos o mezclar con otros alimentos antes de tomar ABILIFY solución oral.

**Incluso si se siente mejor,** no altere o interrumpa la dosis diaria de ABILIFY solución oral sin consultar primero a su médico.

### **Si toma más ABILIFY solución oral del que debe**

Si se da cuenta de que ha tomado más ABILIFY solución oral del que le ha recomendado su médico (o si alguien más ha tomado algo de su ABILIFY solución oral), póngase en contacto con su médico inmediatamente. Si no puede comunicar con su médico, vaya al hospital más próximo y lleve consigo el envase.

### **Si olvidó tomar ABILIFY solución oral**

Si olvida una dosis, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, pero no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con ABILIFY solución oral**

No interrumpa su tratamiento sólo porque se sienta mejor. Es importante que siga tomando ABILIFY solución oral durante el tiempo que su médico le haya indicado.

**Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento,** pregunte a su médico o farmacéutico.



#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- diabetes *mellitus*;
- problemas para dormir;
- ansiedad;
- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto, dificultad para permanecer sentado;
- movimientos de torsión, contorsión o espasmódicos incontrolables, piernas inquietas;
- temblor;
- dolor de cabeza;
- cansancio;
- somnolencia;
- mareo;
- estremecimiento y visión borrosa;
- dificultad para evacuar o disminución de la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento);
- indigestión;
- náuseas;
- mayor producción de saliva;
- vómitos;
- sensación de cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre;
- niveles excesivamente altos de azúcar en sangre;
- depresión;
- interés sexual alterado o elevado;
- movimientos incontrolables de la boca, la lengua y las extremidades (discinesia tardía);
- trastorno muscular que provoca movimientos de torsión (disonia);
- visión doble;
- latido cardíaco acelerado;
- bajada de la presión sanguínea al ponerse de pie que provoca mareo, aturdimiento o desmayo;
- hipo.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante la fase post-comercialización de aripiprazol oral, pero se desconoce la frecuencia de aparición:

- niveles bajos de glóbulos blancos;
- niveles bajos de plaquetas;
- reacción alérgica (p. ej., hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picores y enrojecimiento);
- aparición o empeoramiento de diabetes, cetoacidosis (cetonas en sangre y orina) o coma;
- azúcar elevado en sangre,
- niveles insuficientes de sodio en sangre;
- pérdida del apetito (anorexia);
- pérdida de peso;
- aumento de peso;
- pensamientos suicidas, intento de suicidio y suicidio;
- adicción al juego;
- agresividad;
- agitación;
- nerviosismo;

- combinación de fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudores, disminución de la consciencia, cambios bruscos de la tensión arterial y del ritmo cardiaco, y desmayos (síndrome neuroléptico maligno);
- convulsiones;
- síndrome serotoninérgico (una reacción que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular);
- trastorno del habla;
- muerte súbita inexplicada;
- latido cardiaco irregular potencialmente mortal;
- ataque al corazón;
- latido cardiaco más lento;
- coágulos sanguíneos en las venas especialmente de las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor, y enrojecimiento de la pierna), que pueden trasladarse a través de los vasos sanguíneos a los pulmones causando dolor en el pecho y dificultad al respirar (si usted nota cualquiera de estos síntomas, acuda inmediatamente a su médico);
- presión sanguínea elevada;
- desmayos;
- inhalación accidental de comida con riesgo de neumonía (infección pulmonar);
- espasmos de los músculos alrededor de la glotis (una parte de la laringe);
- inflamación del páncreas;
- dificultad para tragar;
- diarrea;
- molestias abdominales;
- malestar de estómago;
- fallo hepático;
- inflamación del hígado;
- coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos;
- análisis con valores hepáticos anormales;
- sarpullido;
- sensibilidad a la luz;
- calvicie;
- sudoración excesiva;
- degradación anormal de los músculos que puede provocar problemas renales;
- dolor muscular;
- rigidez;
- pérdida involuntaria de orina (incontinencia);
- dificultad para orinar;
- síntomas de abstinencia en los recién nacidos por exposición a fármacos durante el embarazo;
- erección prolongada y/o dolorosa;
- dificultad para controlar la temperatura central corporal o recalentamiento;
- dolor de pecho;
- manos, tobillos o pies hinchados;
- en los análisis de sangre: fluctuación de los niveles de azúcar en sangre, aumento de la hemoglobina glucosilada.

En pacientes de edad avanzada con demencia, se han comunicado mayor número de casos fatales mientras tomaban aripiprazol. Además, se han comunicado casos de ictus o "mini" ictus.

### **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Adolescentes de 13 años o más experimentaron efectos adversos similares en frecuencia y tipo a los de los adultos excepto en somnolencia, espasmos o contracciones incontrolables, inquietud, y cansancio que fueron muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) y dolor abdominal superior, sequedad de boca, aumento de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares, movimientos involuntarios de las extremidades, y mareos, especialmente cuando se levantaron tras estar tumbados o sentados, que fueron frecuentes (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de ABILIFY solución oral**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Una vez abierto el envase, usar durante 6 meses.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de ABILIFY solución oral**

- El principio activo es aripiprazol.  
Cada ml contiene 1 mg de aripiprazol.
- Los demás componentes son edetato disódico, fructosa, glicerina, ácido láctico, parahidroxibenzoato de metilo (E 218), propilenglicol, parahidroxibenzoato de propilo (E 216), hidróxido sódico, sacarosa, agua purificada, y crema de naranja natural con otros aromas naturales.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

ABILIFY 1 mg/ml solución oral es un líquido transparente entre incoloro y amarillo claro, que se presenta en frascos con cierre de polipropileno a prueba de niños conteniendo 50 ml, 150 ml ó 480 ml por frasco.

Cada estuche contiene un frasco y un tapón medidor calibrado de polipropileno y un cuentagotas calibrado de polietileno de baja densidad y polipropileno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

### **Responsable de la fabricación**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone - Italia

[Elaiapharm](#)  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**България**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)69 170086-0

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5000

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 00 63 27 10

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 854 528 660

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 854 528 660

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### ABILIFY 7,5 mg/ml solución inyectable

aripiprazol

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- **Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.**
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es ABILIFY solución inyectable y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ABILIFY solución inyectable
3. Cómo usar ABILIFY solución inyectable
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ABILIFY solución inyectable
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ABILIFY solución inyectable y para qué se utiliza

ABILIFY solución inyectable contiene el principio activo aripiprazol y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. ABILIFY solución inyectable se utiliza para tratar rápidamente síntomas de agitación y alteraciones del comportamiento que pueden producirse en una enfermedad caracterizada por síntomas tales como:

- oír, ver y sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla incoherente y monotonía emocional y de comportamiento. Las personas en este estado pueden también sentirse deprimidas, culpables, inquietas o tensas.
- sentirse eufórico, tener una energía exagerada, necesidad de dormir mucho menos de lo habitual, hablar muy deprisa con fuga de ideas y a veces, una irritabilidad grave.

ABILIFY solución inyectable se administra cuando el tratamiento con formulaciones orales no es adecuado. Su médico le cambiará el tratamiento a ABILIFY por vía oral tan pronto como sea posible.

#### 2. Qué necesita saber antes de usar ABILIFY solución inyectable

##### No use ABILIFY solución inyectable

- si es alérgico a aripiprazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a recibir ABILIFY solución inyectable.

Antes de iniciar el tratamiento con ABILIFY solución inyectable, consulte a su médico si usted padece:

- Niveles altos de azúcar en sangre (caracterizado por síntomas como sed excesiva, aumento de la cantidad de orina, aumento de apetito y sensación de debilidad) o historia familiar de diabetes
- Convulsiones, ya que su médico puede querer controlarlo más de cerca
- Movimientos musculares irregulares e involuntarios, especialmente en la cara
- Enfermedades cardiovasculares (enfermedades del corazón y la circulación), historia familiar de enfermedad cardiovascular, ictus o "mini" ictus, presión sanguínea anormal

- Coágulos sanguíneos o historia familiar de coágulos sanguíneos, ya que los antipsicóticos han sido asociados con la formación de coágulos sanguíneos
- Antecedentes de adicción al juego

Si nota que está ganando peso, desarrolla movimientos inusuales, experimenta somnolencia que interfiere con sus actividades diarias normales, tiene alguna dificultad al tragar o presenta síntomas alérgicos, por favor informe a su médico.

Si padece demencia (pérdida de memoria y otras capacidades mentales), usted o la persona que le cuida o familiar, deberá informar a su médico si alguna vez ha tenido un ictus o “mini” ictus.

Informe a su médico o enfermera si siente mareo o sensación de desvanecimiento después de la inyección. Probablemente necesitará acostarse hasta que se encuentre mejor. Su médico también puede necesitar tomarle la tensión y el pulso.

Hable inmediatamente con su médico si tiene pensamientos o sentimientos de dañarse a sí mismo. Se han notificado casos de pacientes que experimentan pensamientos y comportamiento suicida durante el tratamiento con aripiprazol.

Hable inmediatamente con su médico si nota entumecimiento o rigidez de los músculos con fiebre alta, sudores, alteración del estado mental, o latido del corazón muy rápido o irregular.

### **Niños y adolescentes**

ABILIFY solución inyectable no se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ABILIFY solución inyectable.

### **Otros medicamentos y ABILIFY solución inyectable**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Medicamentos que bajan la presión sanguínea: ABILIFY solución inyectable puede aumentar el efecto de medicamentos utilizados para bajar la presión sanguínea. Asegúrese de comunicar a su médico si utiliza alguna medicina para controlar la presión sanguínea.

Si está utilizando ABILIFY solución inyectable con algún otro medicamento puede necesitar cambiar su dosis de ABILIFY solución inyectable. Es especialmente importante mencionar a su médico lo siguiente:

- Medicamentos para corregir el ritmo cardíaco
- Antidepresivos o remedios a base de plantas medicinales utilizados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad
- Antifúngicos
- Ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH
- Anticonvulsivantes utilizados para tratar la epilepsia

Medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: triptanos, tramadol, triptófano, ISRS (como paroxetina y fluoxetina), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina, amitriptilina), petidina, Hierba de San Juan y venlafaxina. Estos medicamentos aumentan el riesgo de producir efectos adversos; si observa cualquier síntoma poco común cuando utiliza alguno de estos medicamentos junto con ABILIFY solución inyectable, debe comunicárselo a su médico.

La combinación de ABILIFY solución inyectable con medicamentos utilizados para la ansiedad podría hacerle sentirse somnoliento o mareado. Únicamente tome ABILIFY solución inyectable junto a otros medicamentos si su médico se lo recomienda.

### **Uso de ABILIFY solución inyectable con alimentos, bebidas y alcohol**

ABILIFY solución inyectable se puede administrar independientemente de las comidas.

Se debe evitar el consumo de alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con ABILIFY solución inyectable en el último trimestre de embarazo (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas al respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

### **Asegúrese de comunicar a su médico inmediatamente si está dando el pecho.**

Si está tomando ABILIFY solución inyectable, no debe dar el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

No conduzca o maneje herramientas o máquinas, si se siente somnoliento después de administrarle ABILIFY solución inyectable.

## **3. Cómo usar ABILIFY solución inyectable**

Su médico decidirá qué cantidad de ABILIFY solución inyectable necesita y durante cuánto tiempo lo necesita. La dosis recomendada es 9,75 mg (1,3 ml) en la primera inyección. Se pueden administrar hasta tres inyecciones en 24 horas. La dosis total de ABILIFY (todas las formulaciones) no debe superar los 30 mg al día.

ABILIFY solución inyectable está listo para su uso. El médico o la enfermera le inyectarán de forma intramuscular la cantidad correcta de solución.

### **Si se le administra más ABILIFY solución inyectable del que se debe**

Este medicamento se le administrará bajo supervisión médica, por lo tanto, es poco probable que se le administre demasiado. Si es visto por más de un médico, asegúrese de decirles que está usando ABILIFY solución inyectable.

### **Si no recibió su dosis de ABILIFY solución inyectable**

Es importante no olvidarse de su dosis programada. Si olvida una inyección, debe contactar con su médico para programar la siguiente inyección lo más pronto posible. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

### **Si se suspende la administración de ABILIFY solución inyectable**

No interrumpa su tratamiento sólo porque se sienta mejor. Es importante que siga recibiendo ABILIFY solución inyectable durante el tiempo que su médico le haya indicado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- diabetes *mellitus*;
- problemas para dormir;
- ansiedad;



- sensación de inquietud e incapacidad para quedarse quieto, dificultad para permanecer sentado;
- movimientos de torsión, contorsión o espasmódicos incontrolables, piernas inquietas;
- temblor;
- dolor de cabeza;
- cansancio;
- somnolencia;
- mareo;
- estremecimiento y visión borrosa;
- dificultad para evacuar o disminución de la frecuencia de las deposiciones (estreñimiento);
- indigestión;
- náuseas;
- mayor producción de saliva;
- vómitos;
- sensación de cansancio.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre;
- niveles excesivamente altos de azúcar en sangre;
- depresión;
- interés sexual alterado o elevado;
- movimientos incontrolables de la boca, la lengua y las extremidades (discinesia tardía);
- trastorno muscular que provoca movimientos de torsión (dystonia);
- visión doble;
- latido cardíaco acelerado;
- aumento de la presión sanguínea diastólica;
- bajada de la presión sanguínea al ponerse de pie que provoca mareo, aturdimiento o desmayo;
- hipo;
- sequedad de boca.

Los siguientes efectos adversos han sido notificados durante la fase post-comercialización de aripiprazol oral, pero se desconoce la frecuencia de aparición:

- niveles bajos de glóbulos blancos;
- niveles bajos de plaquetas;
- reacción alérgica (p. ej., hinchazón en la boca, lengua, cara y garganta, picores y enrojecimiento);
- aparición o empeoramiento de diabetes, cetoacidosis (cetonas en sangre y orina) o coma;
- azúcar elevado en sangre,
- niveles insuficientes de sodio en sangre;
- pérdida del apetito (anorexia);
- pérdida de peso;
- aumento de peso;
- pensamientos suicidas, intento de suicidio y suicidio;
- adicción al juego;
- agresividad;
- agitación;
- nerviosismo;
- combinación de fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudores, disminución de la consciencia, cambios bruscos de la tensión arterial y del ritmo cardíaco, y desmayos (síndrome neuroléptico maligno);
- convulsiones;
- síndrome serotoninérgico (una reacción que puede causar sensación de intensa felicidad, somnolencia, torpeza, inquietud, sensación de estar bebido, fiebre, sudoración o rigidez muscular);
- trastorno del habla;
- muerte súbita inexplicada;

- latido cardíaco irregular potencialmente mortal;
- ataque al corazón;
- latido cardíaco más lento;
- coágulos sanguíneos en las venas especialmente de las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor, y enrojecimiento de la pierna), que pueden trasladarse a través de los vasos sanguíneos a los pulmones causando dolor en el pecho y dificultad al respirar (si usted nota cualquiera de estos síntomas, acuda inmediatamente a su médico);
- presión sanguínea elevada;
- desmayos;
- inhalación accidental de comida con riesgo de neumonía (infección pulmonar);
- espasmos de los músculos alrededor de la glotis (una parte de la laringe);
- inflamación del páncreas;
- dificultad para tragar;
- diarrea;
- molestias abdominales;
- malestar de estómago;
- fallo hepático;
- inflamación del hígado;
- coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos;
- análisis con valores hepáticos anormales;
- sarpullido;
- sensibilidad a la luz;
- calvicie;
- sudoración excesiva;
- degradación anormal de los músculos que puede provocar problemas renales;
- dolor muscular;
- rigidez;
- pérdida involuntaria de orina (incontinencia);
- dificultad para orinar;
- síntomas de abstinencia en los recién nacidos por exposición a fármacos durante el embarazo;
- erección prolongada y/o dolorosa;
- dificultad para controlar la temperatura central corporal o recalentamiento;
- dolor de pecho;
- manos, tobillos o pies hinchados;
- en los análisis de sangre: fluctuación de los niveles de azúcar en sangre, aumento de la hemoglobina glucosilada.

En pacientes de edad avanzada con demencia, se han comunicado mayor número de casos fatales mientras tomaban aripiprazol. Además, se han comunicado casos de ictus o "mini" ictus.

### **Otros efectos adversos en niños y adolescentes**

Adolescentes de 13 años o más experimentaron efectos adversos similares en frecuencia y tipo a los de los adultos excepto en somnolencia, espasmos o contracciones incontrolables, inquietud, y cansancio que fueron muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes) y dolor abdominal superior, sequedad de boca, aumento de la frecuencia cardíaca, ganancia de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares, movimientos involuntarios de las extremidades, y mareos, especialmente cuando se levantaron tras estar tumbados o sentados, que fueron frecuentes (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de ABILIFY solución inyectable

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ABILIFY solución inyectable

- El principio activo es aripiprazol.  
Cada ml contiene 7,5 mg de aripiprazol.  
Un vial contiene 9,75 mg (1,3 ml) de aripiprazol.
- Los demás componentes son sulfobutiléter  $\beta$ -ciclodextrina (SBECD), ácido tartárico, hidróxido sódico, y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

ABILIFY solución inyectable es una solución acuosa transparente, incolora.

Cada caja contiene un vial de cristal tipo I de un solo uso con un tapón de caucho de butilo y un precinto de aluminio tipo “flip-off”.

Cada caja contiene un vial de cristal tipo I de un solo uso con un tapón de caucho de butilo y un precinto de aluminio desgarrable.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,  
Wexham, SL3 6PJ - Reino Unido

#### Responsable de la fabricación

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
I-03012 Anagni-Frosinone - Italia

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI) - Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

#### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**България**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)69 170086-0

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33(0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5000

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 00 63 27 10

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 854 528 660

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 747 5000

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 854 528 660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 854 528 660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.