

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

63,65 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido

ABILIFY 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 10 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

59,07 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido

ABILIFY 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

54,15 mg de lactosa (en forma de monohidrato) por comprimido

ABILIFY 30 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de aripiprazol.

Excipiente con efecto conocido

177,22 mg de lactosa (en forma de monohidrato) 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 mg/día o 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 mg/día 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.

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 mg/día 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 reacciones adversas significativas incluyendo eventos relacionados con Síntomas extrapiramidales (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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABILIFY para el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. 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 aripiprazol se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).

Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, la dosis de aripiprazol se debe entonces reducir 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 del tratamiento antipsicótico, incluyendo el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). El tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una estrecha supervisión.

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

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año 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 Neuroleptico Maligno (SNM)

El SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina 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 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: de 56 a 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: de 78 a 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 pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

En algunos casos se ha notificado hiperglucemia extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves se incluye la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) o en los valores de glucemia alterados, en comparación con placebo. No se dispone de datos precisos del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros antipsicóticos atípicos que permitan establecer comparaciones directas. Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser observados para detectar posibles signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser controlados de forma regular para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

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

Aumento de peso

El aumento de peso se 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 antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. El aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Adicción patológica al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron: impulso sexual aumentado, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los médicos pregunten expresamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre la aparición o intensificación de los impulsos de adicción al juego, los impulsos sexuales, la compra compulsiva, los atracones o la ingesta compulsiva, u otros impulsos mientras se está recibiendo el tratamiento con aripiprazol. Cabe observar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados al trastorno subyacente; no obstante, en algunos casos, se notificó que los impulsos cesaron al reducir la dosis o cuando se interrumpió la medicación. Si no se identifican, los trastornos del control de los impulsos pueden resultar perjudiciales para el paciente o para otras personas. Si aparecen dichos impulsos mientras se está tomando aripiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Lactosa

Aripiprazol comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los pacientes con co-morbilidad asociada al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (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.

Caídas

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido al antagonismo del receptor α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos medicamentos antihipertensivos.

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

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista H₂, 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 inhibidor potente del CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107 %, mientras que no produjo cambios en la C_{max} . El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP2D6, como la fluoxetina o la paroxetina, 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 inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En los metabolizadores lentos de la CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos de la CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 con aripiprazol, los posibles beneficios deberán ser mayores que los posibles riesgos para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis (ver sección 4.2).

En caso de interrupción del inhibidor del CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante.

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

Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Después de la administración concomitante con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4, y de aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para aripiprazol fueron un 68 % y un 73 % más bajas, respectivamente, en comparación con la administración de aripiprazol (30 mg) en monoterapia. Asimismo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para el dehidro-aripiprazol después de la administración concomitante de carbamazepina fueron un 69 % y un 71 % más bajas, respectivamente, que las obtenidas después del tratamiento con aripiprazol en monoterapia. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. Cabe esperar que la administración concomitante de aripiprazol y de otros inductores del CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y la hierba de San Juan) tengan 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

La administración concomitante de valproato o litio con aripiprazol no produjo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10 mg/día a 30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos 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

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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN) o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No 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). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos 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, hipertoniía, hipotoniía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos (ver sección 4.8).

Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con aripiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo fueron acatisia y náuseas, cada una de las cuales se manifestó en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con el tratamiento con

aripiprazol aparecen en la tabla siguiente. Esta tabla está basada en acontecimientos adversos notificados durante los ensayos clínicos y/o la utilización poscomercialización.

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”.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema de cara, prurito alérgico o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Trastorno del control de los impulsos Atracón Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Disquinesia tardía Disonía Síndrome de piernas inquietas	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oculógira
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida <i>Torsades de pointes</i> Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
			trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias			Peso disminuido Ganancia de peso Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada QT prolongado Glucosa en sangre elevada Hemoglobina glicosilada elevada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3 % en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, 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 (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificados 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 (de 13 a 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 (de 13 a 17 años) con exposición al aripiprazol de 5 mg 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 (de 13 a 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 reacciones adversas en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0 %), trastorno extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %) y fatiga (11,8 %); y frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

Las siguientes reacciones adversas 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 (de 10 a 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.

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar juego patológico, hipersexualidad, compra compulsiva y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

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

síntomas extrapiramidales.

Manejo de una sobredosis

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

Carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{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

Ver Ficha Técnica completa.

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

Blíster unidosis de aluminio en cajas de 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ABILIFY 5 mg comprimidos

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

ABILIFY 10 mg comprimidos

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

ABILIFY 15 mg comprimidos

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

ABILIFY 30 mg comprimidos

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

09/2020

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO

ABILIFY 5 mg comprimidos, 28 comprimidos PVP: 27,09 € PVP IVA: 28,18 €

ABILIFY 10 mg comprimidos, 28 comprimidos PVP: 46,07 € PVP IVA: 47,91 €

ABILIFY 15 mg comprimidos, 28 comprimidos PVP: 69,09 € PVP IVA: 71,86 €

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 mg/día o 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 mg/día 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.

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 mg/día 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 reacciones adversas significativas incluyendo eventos relacionados con Síntomas extrapiramidales (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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABILIFY para el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. 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 aripiprazol se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).

Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, la dosis de aripiprazol se debe entonces reducir 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 blíster. 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). El tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una estrecha supervisión.

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

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año 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)

El SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina 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 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: de 56 a 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: de 78 a 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 pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiper glucemia y diabetes mellitus

En algunos casos se ha notificado hiper glucemia extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves se incluye la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiper glucémicas (incluyendo diabetes) o en los valores de glucemia alterados, en comparación con placebo. No se dispone de datos precisos del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiper glucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros antipsicóticos atípicos que permitan establecer comparaciones directas. Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser observados para detectar posibles signos y síntomas de hiper glucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser controlados de forma regular para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

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

Aumento de peso

El aumento de peso se 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 antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. El aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Adicción patológica al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron: impulso sexual aumentado, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los médicos pregunten expresamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre la aparición o intensificación de los impulsos de adicción al juego, los impulsos sexuales, la compra compulsiva, los atracones o la ingesta compulsiva, u otros impulsos mientras se está recibiendo el tratamiento con aripiprazol. Cabe observar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados al trastorno subyacente; no obstante, en algunos casos, se notificó que los impulsos cesaron al reducir la dosis o cuando se interrumpió la medicación. Si no se identifican, los trastornos del control de los impulsos pueden resultar perjudiciales para el paciente o para otras personas. Si aparecen dichos impulsos mientras se está tomando aripiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Aspartamo

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

Lactosa

Aripiprazol comprimidos bucodispersables contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Los pacientes con co-morbilidad asociada al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (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.

Caídas

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido al antagonismo del receptor α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos medicamentos antihipertensivos.

Debido a la acción principal de aripiprazol sobre el SNC, se debe tener precaución al administrar aripiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con efectos adversos que se

solapan, como la sedación (ver sección 4.8).

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

Famotidina, antagonista H₂, 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 inhibidor potente del CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107 %, mientras que no produjo cambios en la C_{max}. El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP2D6, como la fluoxetina o la paroxetina, 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 inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En los metabolizadores lentos de la CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos de la CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 con aripiprazol, los posibles beneficios deberán ser mayores que los posibles riesgos para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis (ver sección 4.2).

En caso de interrupción del inhibidor del CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante.

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

Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Después de la administración concomitante con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4, y de aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para aripiprazol fueron un 68 % y un 73 % más bajas, respectivamente, en comparación con la administración de aripiprazol (30 mg) en monoterapia. Asimismo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para el dehidro-aripiprazol después de la administración concomitante de carbamazepina fueron un 69 % y un 71 % más bajas, respectivamente, que las obtenidas después del tratamiento con aripiprazol en monoterapia. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. Cabe esperar que la administración concomitante de aripiprazol y de otros inductores del CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y la hierba de San Juan) tengan 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

La administración concomitante de valproato o litio con aripiprazol no produjo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10 mg/día a 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

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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN) o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No 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). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos 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 (ver sección 4.8).

Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con aripiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo fueron acatisia y náuseas, cada una de las cuales se manifestó en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

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

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”.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema de cara, prurito alérgico o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Trastorno del control de los impulsos Atracón Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia	Disquinesia tardía Disonía Síndrome de piernas inquietas	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Mareo		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oclógira
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida <i>Torsades de pointes</i> Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias			Peso disminuido Ganancia de peso

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
			Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada QT prolongado Glucosa en sangre elevada Hemoglobina glicosilada elevada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3 % en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, 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 (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificados 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 (de 13 a 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 (de 13 a 17 años) con exposición al aripiprazol de 5 mg 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 (de 13 a 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 reacciones adversas en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0 %), trastorno extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %) y fatiga (11,8 %); y frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

Las siguientes reacciones adversas 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 (de 10 a 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.

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar juego patológico, hipersexualidad, compra compulsiva y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español

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

Ver Ficha Técnica completa.

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, etilvainillina y lactosa)
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

Blíster unidosis de aluminio en cajas de 14 × 1, 28 × 1, 49 × 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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 comprimidos bucodispersables)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 comprimidos bucodispersables)

ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables

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

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

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

ABILIFY 30 mg comprimidos bucodispersables

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 comprimidos bucodispersables)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 comprimidos bucodispersables)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 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

09/2020

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO

ABILIFY 10 mg comprimidos bucodispersables, 28 comprimidos PVP: 46,07 € PVP IVA: 47,91 €
ABILIFY 15 mg comprimidos bucodispersables, 28 comprimidos PVP: 69,09 € PVP IVA: 71,86 €

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 mg/día o 15 mg/día (es decir, 10 ml o 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 mg/día a 30 mg/día (es decir, 10 ml 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.

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 mg/día 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 reacciones adversas significativas incluyendo eventos relacionados con Síntomas extrapiramidales (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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes debe ajustarse la dosis cuidadosamente. Sin embargo, se debe utilizar la dosis máxima 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABILIFY para el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. 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 aripiprazol se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).

Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, la dosis de aripiprazol se debe entonces reducir 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). El tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una estrecha supervisión.

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

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año 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)

El SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina 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 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: de 56 a 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: de 78 a 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 pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

En algunos casos se ha notificado hiperglucemia extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Entre

los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves se incluye la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) o en los valores de glucemia alterados, en comparación con placebo. No se dispone de datos precisos del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros antipsicóticos atípicos que permitan establecer comparaciones directas. Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser observados para detectar posibles signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser controlados de forma regular para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

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

Aumento de peso

El aumento de peso se 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 antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. El aripiprazol debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Adicción patológica al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron: impulso sexual aumentado, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los médicos pregunten expresamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre la aparición o intensificación de los impulsos de adicción al juego, los impulsos sexuales, la compra compulsiva, los atracones o la ingesta compulsiva, u otros impulsos mientras se está recibiendo el tratamiento con aripiprazol. Cabe observar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados al trastorno subyacente; no obstante, en algunos casos, se notificó que los impulsos cesaron al reducir la dosis o cuando se interrumpió la medicación. Si no se identifican, los trastornos del control de los impulsos pueden resultar perjudiciales para el paciente o para otras personas. Si aparecen dichos impulsos mientras se está tomando aripiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Fructosa y sacarosa

La solución oral contiene fructosa y sacarosa. La fructosa puede dañar los dientes. La sacarosa puede perjudicar los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Parahidroxibenzoatos

La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Sodio

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

Los pacientes con co-morbilidad asociada al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (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.

Caídas

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido al antagonismo del receptor α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos medicamentos antihipertensivos.

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

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

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 inhibidor potente del CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107 %, mientras que no produjo cambios en la C_{max} . El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron un 32 % y 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP2D6, como la fluoxetina o la paroxetina, 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 inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En los metabolizadores lentos de la CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos de la CYP2D6.

Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 con aripiprazol, los posibles beneficios deberán ser mayores que los posibles riesgos para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis (ver sección 4.2).

En caso de interrupción del inhibidor del CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante.

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

Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Después de la administración concomitante con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4, y de aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para aripiprazol fueron un 68 % y un 73 % más bajas, respectivamente, en comparación con la administración de aripiprazol (30 mg) en monoterapia. Asimismo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para el dehidro-aripiprazol después de la administración concomitante de carbamazepina fueron un 69 % y un 71 % más bajas, respectivamente, que las obtenidas después del tratamiento con aripiprazol en monoterapia. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. Cabe esperar que la administración concomitante de aripiprazol y de otros inductores del CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y la hierba de San Juan) tengan 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

La administración concomitante de valproato o litio con aripiprazol no produjo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

Interacción de aripiprazol con otros medicamentos

En ensayos clínicos, dosis de aripiprazol de 10 mg/día a 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 estos 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

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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN) o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No 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). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos 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 (ver sección 4.8).

Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con aripiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos controlados con placebo fueron acatisia y náuseas, cada una de las cuales se manifestó en más del 3 % de los pacientes tratados con aripiprazol oral.

Tabla de reacciones adversas

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

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”.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema			Leucopenia Neutropenia

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
linfático			Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción alérgica (p. ej., reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo lengua hinchada, edema de la lengua, edema de cara, prurito alérgico o urticaria)
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia	Coma diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio consumado (ver sección 4.4) Juego patológico Trastorno del control de los impulsos Atracón Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Disquinesia tardía Distonía Síndrome de piernas inquietas	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oclógira
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida <i>Torsades de pointes</i> Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
			Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias			Peso disminuido Ganancia de peso Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada QT prolongado Glucosa en sangre elevada Hemoglobina glicosilada elevada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Adultos

Síntomas extrapiramidales (SEP)

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

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: en un ensayo controlado de 12 semanas de duración, la incidencia de SEP fue de 23,5 % en pacientes tratados con aripiprazol y de 53,3 % en pacientes tratados con haloperidol. En otro ensayo, 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 (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de reacciones adversas fueron similares a los de los adultos, excepto las siguientes reacciones que se manifestaron con más frecuencia en adolescentes que en los adultos que recibieron aripiprazol (y con más frecuencia que con placebo): somnolencia/sedación y trastorno extrapiramidal fueron notificados 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 (de 13 a 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 (de 13 a 17 años) con exposición al aripiprazol de 5 mg 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 (de 13 a 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 reacciones adversas en adolescentes con Trastorno Bipolar I fueron similares a los de los adultos excepto por las siguientes reacciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$) somnolencia (23,0 %), trastorno extrapiramidal (18,4 %), acatisia (16,0 %) y fatiga (11,8 %); y frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) dolor abdominal superior, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de peso, aumento del apetito, fasciculaciones musculares y disquinesia.

Las siguientes reacciones adversas 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 (de 10 a 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.

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar juego patológico, hipersexualidad, compra compulsiva y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

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

Manejo de una sobredosis

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

Carbón activado (50 g) administrado una hora después de aripiprazol, disminuyó la C_{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

Ver Ficha Técnica completa.

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
Sabor naranja

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 ml, 150 ml o 480 ml por frasco.

Cada estuche contiene 1 frasco, además de un tapón medidor calibrado de polipropileno con un intervalo de graduación de 2,5 ml y una pipeta cuentagotas calibrada de polietileno de baja densidad y polipropileno con un intervalo de graduación de 0,5 ml.

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Países Bajos

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

09/2020

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO

ABILIFY 1 mg/ml solución oral, 150 ml PVP: 29,03 € PVP IVA: 30,19 €

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

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 mg a 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 periodo 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 a 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ABILIFY para el tratamiento de la esquizofrenia o de los episodios maníacos de trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. 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 aripiprazol se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inhibidores del CYP3A4 o CYP2D6, se debe aumentar la dosis de aripiprazol (ver sección 4.5).

Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando se deja el tratamiento combinado con inductores del CYP3A4, la dosis de aripiprazol se debe entonces reducir 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.

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). El tratamiento con antipsicóticos en pacientes de alto riesgo debe ir acompañado de una estrecha supervisión.

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

Discinesia tardía

En ensayos clínicos de hasta un año 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 Neuroleptico Maligno (SNM)

El SNM es un complejo de síntomas potencialmente mortal asociado a los antipsicóticos. En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir una elevación de creatina 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 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: de 56 a 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: de 78 a 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 pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

En algunos casos se ha notificado hiperglucemia extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo aripiprazol. Entre los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves se incluye la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en la tasa de incidencia de reacciones adversas hiperglucémicas (incluyendo diabetes) o en los valores de glucemia alterados, en comparación con placebo. No se dispone de datos precisos del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros antipsicóticos atípicos que permitan establecer comparaciones directas. Los pacientes tratados con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol, deben ser observados para detectar posibles signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben ser controlados de forma regular para detectar un posible empeoramiento del control de la glucosa (ver sección 4.8).

Hipersensibilidad

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

Aumento de peso

El aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la co-

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

Adicción patológica al juego y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes pueden experimentar un aumento de los impulsos, especialmente los de la adicción al juego, e incapacidad de controlarlos mientras están tomando aripiprazol. Otros impulsos notificados fueron: impulso sexual aumentado, compra compulsiva, atracones o ingesta compulsiva y otros comportamientos impulsivos y compulsivos. Es importante que los médicos pregunten expresamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre la aparición o intensificación de los impulsos de adicción al juego, los impulsos sexuales, la compra compulsiva, los atracones o la ingesta compulsiva, u otros impulsos mientras se está recibiendo el tratamiento con aripiprazol. Cabe observar que los síntomas de control de los impulsos pueden estar asociados al trastorno subyacente; no obstante, en algunos casos, se notificó que los impulsos cesaron al reducir la dosis o cuando se interrumpió la medicación. Si no se identifican, los trastornos del control de los impulsos pueden resultar perjudiciales para el paciente o para otras personas. Si aparecen dichos impulsos mientras se está tomando aripiprazol, se debe considerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Sodio

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

Los pacientes con co-morbilidad asociada al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (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.

Caídas

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 α_1 -adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos medicamentos antihipertensivos.

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

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

Interacción de otros medicamentos con aripiprazol

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 H₂, 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 inhibidor potente del CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107 %, mientras que no produjo cambios en la C_{max}. El AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron en un 32 % y 47 %, respectivamente. La dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita si se administra aripiprazol conjuntamente con quinidina. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP2D6, como la fluoxetina o la paroxetina, 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 inhibidor potente del CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la C_{max} de aripiprazol en 63 % y 37 %, respectivamente; y aumentó el AUC y la C_{max} de dehidro-aripiprazol en 77 % y 43 %, respectivamente. En los metabolizadores lentos del CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aripiprazol, en comparación con los metabolizadores rápidos del CYP2D6. Cuando se considere la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4 con aripiprazol, los posibles beneficios deberán ser mayores que los posibles riesgos para el paciente. Si se administra ketoconazol junto con aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe reducir aproximadamente a la mitad de la dosis prescrita. Con otros inhibidores potentes de CYP3A4, como itraconazol y los inhibidores de la proteasa VIH, se pueden esperar efectos similares y se deben administrar, por lo tanto, reducciones similares de dosis (ver sección 4.2). En caso de interrupción del inhibidor del CYP2D6 o CYP3A4, se debe aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento concomitante. Se pueden esperar pequeños aumentos de las concentraciones plasmáticas de aripiprazol cuando se utiliza de forma concomitante con inhibidores débiles del CYP3A4 (p. ej., diltiazem) o del CYP2D6 (p. ej., escitalopram).

Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4

Después de la administración concomitante con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4, y de aripiprazol oral a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para aripiprazol fueron un 68 % y un 73 % más bajas, respectivamente, en comparación con la administración de aripiprazol (30 mg) en monoterapia. Asimismo, las medias geométricas de la C_{max} y el AUC para el dehidro-aripiprazol después de la administración concomitante de carbamazepina fueron un 69 % y un 71 % más bajas, respectivamente, que las obtenidas después del tratamiento con aripiprazol en monoterapia. La dosis de aripiprazol debe ser duplicada cuando se administra conjuntamente con carbamazepina. Cabe esperar que la administración concomitante de aripiprazol y de otros inductores del CYP3A4 (tales como rifampicina, rifabutina, fenitoína,

fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y la hierba de San Juan) tengan 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

La administración concomitante de valproato o litio con aripiprazol no produjo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.

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 mg/día a 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 estos 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

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 inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN) o con medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol (ver sección 4.8).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No 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). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos 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 (ver sección 4.8).

Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con aripiprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Aripiprazol no afectó a la fertilidad, según los datos de estudios de toxicidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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 $< 1/1.000$) 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”.

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

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
			Trastorno del control de los impulsos Atracón Compra compulsiva Poriomanía Agresión Agitación Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Acatisia Trastorno extrapiramidal Temblor Cefalea Sedación Somnolencia Mareo	Disquinesia tardía Distonía Síndrome de piernas inquietas	Síndrome neuroléptico maligno Convulsión de gran mal Síndrome serotoninérgico Trastorno del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía Fotofobia	Crisis oclógica
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita de causa desconocida <i>Torsades de pointes</i> Arritmia ventricular Parada cardíaca Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolia venosa (incluyendo embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náuseas Hipersecreción salival Vómitos	Boca seca	Pancreatitis Disfagia Diarrea Molestia abdominal Molestias en el estómago
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Rabdomiolisis Mialgia Rigidez musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo,			Síndrome de abstinencia neonatal

	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
puerperio y enfermedades perinatales			de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga		Trastorno de la regulación de la temperatura (p. ej., hipotermia, pirexia) Dolor torácico Edema periférico
Exploraciones complementarias		Presión arterial diastólica elevada	Peso disminuido Ganancia de peso Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada Gamma glutamiltransferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada QT prolongado Glucosa en sangre elevada Hemoglobina glicosilada elevada Fluctuación de la glucosa en sangre Creatinfosfoquinasa aumentada

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.

Juego patológico y otros trastornos del control de los impulsos

Los pacientes tratados con aripiprazol pueden presentar juego patológico, hipersexualidad, compra compulsiva y atracones o ingesta compulsiva (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

Ver Ficha Técnica completa.

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 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 Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Países Bajos

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

09/2020

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

13. PRESENTACIÓN(ES) Y PRECIO

ABILIFY 7,5 mg/ml solución inyectable PVP: 5,54 € PVP IVA: 5,76 €

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