

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	PRAZENTOL ® 1 mg / mL
PRINCIPIO ACTIVO	Aripiprazol 1 mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2018M-0018136
EXPEDIENTE	20115305

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20115305	02	Muestra medica-caja con frasco ámbar por 150 ml, copa dosificadora por 30 ml y jeringa para administración oral por 2 ml
20115305	04	Caja con frasco ámbar por 150 ml, copa dosificadora por 30 ml y jeringa para administración oral por 2 ml

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	ATLANTIC PHARMA- PRODUÇÕES FARMACÊUTICAS S.A.
DIRECCIÓN	Rua da Tapada Grande, No.2, Abrunheira, Sintra, 2710-089, Portugal
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimede.com
TITULAR DEL REGISTRO	Altadis Farmacéutica S.A.S
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada mililitro de solución contiene Aripiprazol 1 mg

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
N05AX12	Aripiprazol	Sistema Nervioso	Psicolépticos	Antipsicóticos	Otros Antipsicóticos

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Solución

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES

Indicado en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar I (en adultos y niños de 10 años en adelante), como monoterapia o coadyuvante con litio o valproato. En el mantenimiento como monoterapia o terapia adyuvante al tratamiento con litio o valproato en el trastorno bipolar I. Aripiprazol también está indicado en el tratamiento de la agitación psicomotriz e irritabilidad en el trastorno autista en niños mayores de 6 años y adolescentes hasta los 17 años.

CONTRAINDICACIONES

Aripiprazol está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco.

Ancianos: aripiprazol no debe ser administrado en personas ancianas con psicosis asociada a demencia. Esto es debido a que el grupo de medicamentos antipsicóticos, pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento en personas ancianas con demencia asociado a psicosis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Ancianos: Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de 3 veces, del riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos y/o otros pacientes, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes

con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. No se establece una relación causal entre el tratamiento con aripiprazol y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión: los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como en edad pediátrica, pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas y/o aparición de ideas suicidas, sobre todo al inicio del tratamiento. Cuando se hagan cambios en las dosis o si abandona abruptamente el tratamiento, por lo que los familiares y cuidadores deberán prestar atención y vigilar la posible aparición de los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, pensar en provocarse daño y cambios inusuales de la conducta y humor.

Síndrome neuroléptico maligno: el síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo aripiprazol. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, aumento de creatininfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Se debe interrumpir el tratamiento y proporcionar el tratamiento médico apropiado. El manejo de estos pacientes debe incluir: interrupción inmediata de la droga antipsicótica y de toda otra droga que no sea esencial, control médico, tratamiento sintomático intensivo y de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. Si algún paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haber padecido este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de reintroducción del tratamiento y efectuarla bajo control médico porque se han informado recurrencias.

Hiperglucemia: se aconseja una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Patología cardiovascular: se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente. 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. El tratamiento con aripiprazol puede asociarse con hipotensión ortostática, posiblemente por su efecto antagonista sobre los receptores alfa1-adrenérgicos. Aripiprazol (reemplazar este nombre de marca) debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad cardiovascular (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo). Se ha observado que la incidencia de la prolongación del intervalo QT es comparable al placebo. Como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Convulsiones: no se han reportado diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con aripiprazol o con placebo. Sin embargo, como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Alteraciones hematológicas: debido a que se han reportado casos de agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, los factores de riesgo incluyen antecedentes de baja de glóbulos blancos, leucopenia o neutropenia, es recomendable el control hematológico y de ser necesaria la interrupción del tratamiento.

Disquinesia tardía: en los pacientes en tratamiento con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos disquinéticos e involuntarios. Este síndrome es más común en los ancianos y especialmente en mujeres. Se cree que el riesgo de desarrollar este síndrome y la posibilidad de que se convierta en irreversible está ligado a la duración del tratamiento y a la cantidad acumulada de droga administrada al paciente. Sin embargo, aunque más raramente, también puede aparecer después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas. No existe un tratamiento conocido para este síndrome aunque puede remitir parcial o completamente con la interrupción del tratamiento. Los antipsicóticos pueden disminuir los síntomas y enmascarar el problema subyacente. Por tal motivo, aripiprazol debe prescribirse de manera de disminuir el riesgo de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo. Una vez

decidido el tratamiento crónico éste debe realizarse con la dosis menor y durante el menor tiempo posible que produzca una respuesta clínica satisfactoria. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. Si aparecen signos de disquinesia tardía se debe considerar la discontinuación del tratamiento con aripiprazol (reemplazar este nombre de marca). Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir la continuación del tratamiento a pesar de la presencia de este síndrome.

Embarazo: en los estudios en animales el aripiprazol produjo toxicidad, incluyendo posibles efectos teratogénicos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Aripiprazol sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el efecto del aripiprazol sobre el trabajo de parto.

Lactancia: se desconoce si el aripiprazol se elimina en la leche humana. Si los beneficios del fármaco justifican su administración a la madre, el médico deberá decidir la interrupción de la lactancia.

Uso geriátrico: no se han observado diferencias cinéticas que justifiquen cambios en la dosis de los pacientes ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, los pacientes ancianos con psicosis y enfermedad de alzheimer pueden presentar un perfil de tolerancia diferente al de los sujetos jóvenes con esquizofrenia y requieren mayor control.

Retirada: tras la suspensión brusca del tratamiento con antipsicóticos, incluida quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como náuseas, vómitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, aripiprazol puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Adultos

Esquizofrenia: la dosis recomendada de inicio de aripiprazol es de 10 o 15 mg/día (es decir, 10 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. En el estuche se incluye un vasito dosificador y una jeringa calibrada de 5 ml. Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día (es decir, 10 a 30 ml de solución/día). No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 15 mg, aunque algunos pacientes

POSOLOGÍA

pueden beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe exceder 30 mg/día.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I: la dosis de inicio recomendada de aripiprazol 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. Algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no debe 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 aripiprazol es 10 mg/día administrada como una única dosis diaria independientemente de las comidas. El tratamiento debería ser iniciado con 2 mg (usando aripiprazol 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 deben ser administrados en incrementos de 5 de mg sin exceder la dosis máxima diaria de 30 mg. Aripiprazol es eficaz en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria de 10 mg, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis mayores. Aripiprazol no está recomendado en pacientes con esquizofrenia menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más: la dosis recomendada para aripiprazol es 10 mg/día administrada una vez al día independientemente de las comidas. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg (usando aripiprazol 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. Por lo tanto, dosis superiores de 10 mg/día se deben usar en casos excepcionales y con una estrecha monitorización clínica. Los

pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos asociados con aripiprazol. Por ello, no se recomienda el uso de aripiprazol en pacientes menores de 13 años.

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

Tics asociados con el trastorno de Tourette: no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de aripiprazol 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.

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 aripiprazol 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.

Sexo: No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Fumadores. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes fumadores debido al metabolismo de aripiprazol.

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. 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.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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. 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 un 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. 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 (*Hypericum perforatum*) 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 10-30 mg/día no tuvieron efectos significativos sobre el metabolismo de los substratos 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 ISRS/IRSN, o con

medicamentos conocidos por aumentar las concentraciones de aripiprazol

**USO EN 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. 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.

Lactancia: Aripiprazol 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.

**EFFECTOS SOBRE LA
CAPACIDAD DE
CONducir O
MANIPULAR MAQUINAS**

Aripiprazol actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

**EFFECTOS SECUNDARIOS
Y REACCIONES
ADVERSAS**

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 post-comercialización se han observado aumentos y disminuciones en los niveles de prolactina sérica en comparación con los valores iniciales con aripiprazol.

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 no revelan ninguna diferencia

médica importante. Se observaron aumentos de CPK (Creatina Fosfoquinasa), generalmente transitorios y asintomáticos, en el 3,5 % de pacientes tratados con aripiprazol en comparación al 2,0 % de pacientes que recibieron placebo.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años o más: En un ensayo controlado con placebo a corto plazo en 302 adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia, la frecuencia y el tipo de 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 (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue 29,5 % y 48,3 %, respectivamente. En la población adolescente con esquizofrenia (13-17 años) con exposición al aripiprazol de 5 a 30 mg hasta por 72 meses, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue de 25,6 % y 45,0 %, respectivamente. En dos ensayos a largo plazo en pacientes adolescentes (13-17 años), los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar tratados con aripiprazol, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/ml) y hombres (< 2 ng/ml) fue de 37,0 % y 59,4 %, respectivamente.

Episodios maníacos en el Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más: La frecuencia y el tipo de 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 (10-17 años) con exposición de hasta 30 semanas, la incidencia de niveles séricos de prolactina bajos en mujeres (< 3 ng/ml) y en hombres (< 2 ng/ml) fue 28,0 % y 53,3 %, respectivamente.

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

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.

SOBREDOSIS

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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia y trastorno bipolar I está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1a de la serotonina y un antagonismo con los receptores 5HT2a de la serotonina. Aripiprazol presenta las propiedades de un antagonista en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y las propiedades de un agonista en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta in vitro una alta afinidad por los receptores D2 y D3 dopaminérgicos, 5HT1a y 5HT2a serotoninérgicos y una moderada afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos, 5HT2c y 5HT7, α -1 adrenérgicos y H1 de la histamina. Aripiprazol presenta también una moderada afinidad por el lugar de recaptación de serotonina, pero no se aprecia afinidad por los receptores muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol. Dosis de aripiprazol desde 0,5 a 30 mg administrados una vez al día a voluntarios sanos durante 2 semanas, produjo una reducción dosis dependiente en la unión del ¹¹C-racloprida, que es un ligando del receptor D2/D3, al caudado y al putamen detectado por tomografía de emisión de positrones.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

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

dehidro-aripiprazol representa aproximadamente el 40 % del AUC de aripiprazol en plasma.

Eliminación: La semivida de eliminación media de aripiprazol es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de aproximadamente de 146 horas para metabolizadores lentos del CYP2D6. El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 ml/min/kg, y principalmente hepático. Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Se excretó menos del 1 % de aripiprazol inalterado en orina y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

TOXICIDAD

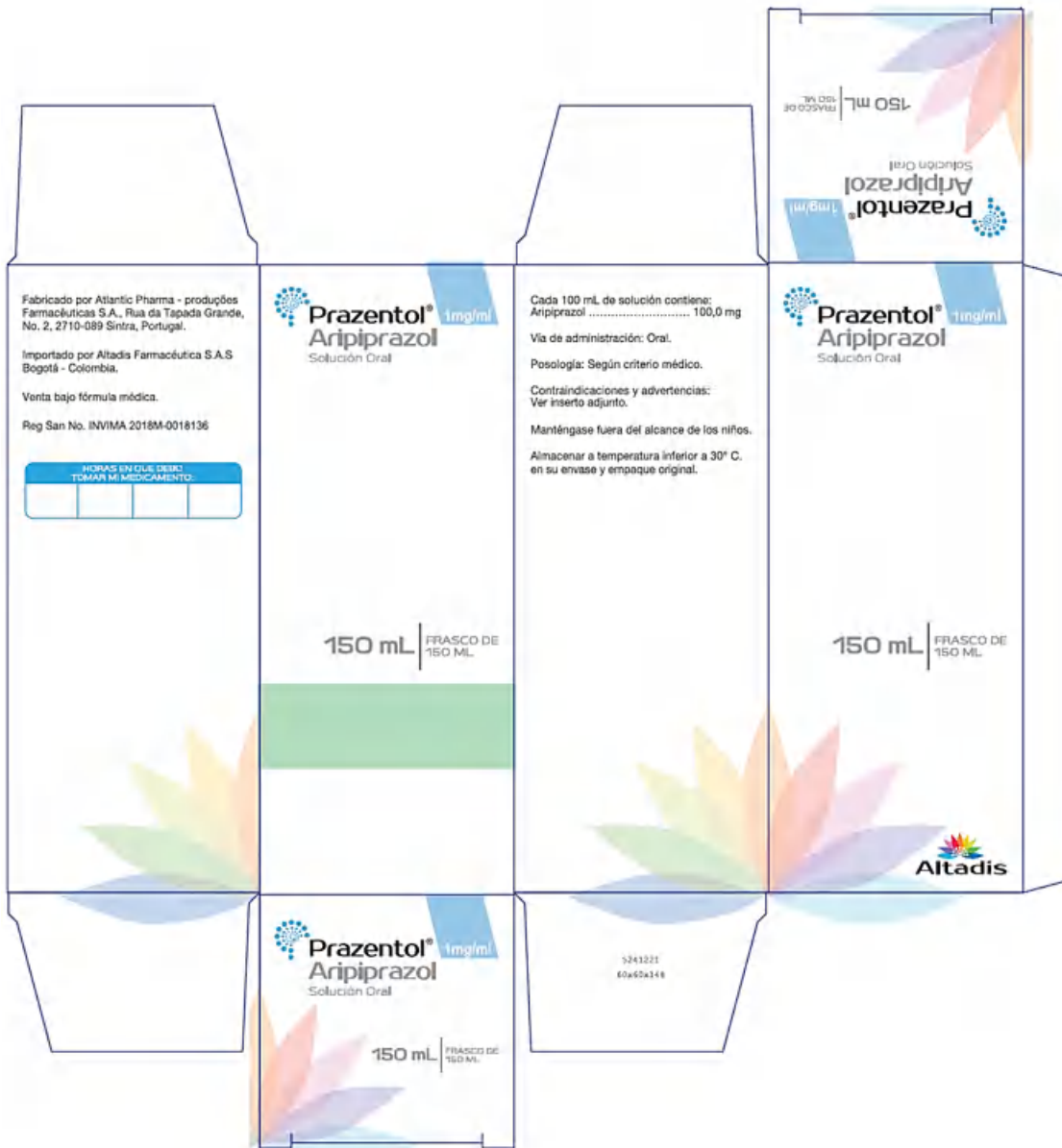
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y desarrollo. Únicamente se observaron efectos toxicológicamente significativos a dosis o exposiciones que excedían los límites de dosificación o de exposición máximos en humanos, indicando que estos efectos fueron limitados o sin relevancia clínica. Estos incluían: toxicidad adrenocortical dosis dependiente (acumulación del pigmento lipofuscina y/o pérdida de células parenquimales) en ratas después de 104 semanas entre 20 y 60 mg/kg/día (3 a 10 veces el AUC en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada en humanos) y aumento de los carcinomas adrenocorticales y de la combinación de adenomas/carcinomas adrenocorticales en ratas hembras a 60 mg/kg/día (10 veces el AUC media en el estado estacionario de la dosis máxima recomendada para humanos). La exposición no tumorigénica en hembras de rata fue 7 veces más alta respecto a la exposición humana a la dosis recomendada. Un hallazgo adicional fue el de la coleditiasis como consecuencia de la precipitación de conjugados de sulfato de hidroximetabolitos de aripiprazol en la bilis de monos después de una dosificación oral repetida de 25 a 125 mg/kg/día (1 a 3 veces el AUC media en niveles estables de la dosis clínicamente recomendada o 16 a 81 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²). Sin embargo, las concentraciones de los conjugados de sulfato de hidroxiaripiprazol en la bilis humana a la dosis máxima propuesta, 30 mg al día no superaban el 6 % de las concentraciones encontradas en la bilis de monos en el estudio de 39 semanas, estando muy por debajo (6 %) de sus límites de solubilidad in vitro. En estudios de dosis de repetición en ratas y perros jóvenes, el perfil de toxicidad de

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

INCOMPATIBILIDADES

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

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



Altadis Farmacéutica S.A.S.
Bogotá D.C. CALLE 10 N° 65-28

Elaborado: Q.F. Vanessa Cárdenas.

El fabricante actualizó esta información por última vez el 4 de Agosto de 2020.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 04 de agosto de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 04 de agosto de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>