

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL solución oral 1 mg/mL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Arizol solución oral 1 mg/mL

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL contiene 1 mg de aripiprazol.

Cada mL contiene 600 mg de propilenglicol

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

Solución líquida transparente, incolora a amarilla clara con sabor a naranja.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1. Indicaciones terapéuticas**

ARIZOL solución oral 1 mg/mL está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores.

ARIZOL solución oral 1 mg/mL está indicada para el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos en el trastorno bipolar I y para la prevención de un nuevo episodio maníaco en adultos que experimentaron episodios predominantemente maníacos y cuyos episodios maníacos respondieron al tratamiento con aripiprazol (ver sección 5.1).

ARIZOL solución oral 1 mg/mL está indicada para el tratamiento de hasta 12 semanas de episodios maníacos moderados a severos en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años de edad y mayores (ver sección 5.1).

**4.2. Posología y forma de administración**Posología*Adultos*

Esquizofrenia: la dosis inicial recomendada para ARIZOL solución oral 1 mg/mL es 10 o 15 mg/día (es decir, 10 o 15 mL solución/día) con una dosis de mantenimiento de 15 mg/día administrada una vez al día horario sin importar las comidas. Una caja de medición calibrada y una jeringa calibrada de 4 mL se incluyen en la caja.

ARIZOL solución oral 1 mg/mL 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 una mayor eficacia a dosis superiores a una dosis diaria de 15 mg, aunque **algunos** ~~los~~ pacientes ~~individuales~~ pueden beneficiarse de una dosis más alta. La dosis diaria máxima no debe exceder los 30 mg.

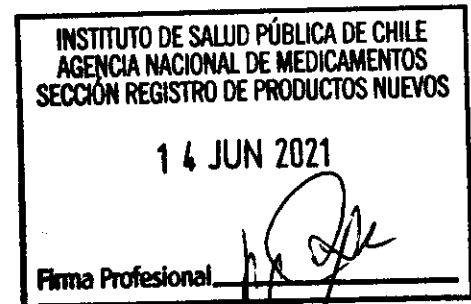
Episodios maníacos en el trastorno bipolar I: la dosis inicial recomendada para ARIZOL solución oral 1 mg/mL es de 15 mg (es decir, 15 mL de solución/día) administrados en un horario de una vez al día, independientemente de las comidas como monoterapia o terapia combinada (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis más alta. La dosis diaria máxima no debe exceder los 30 mg (es decir, 30 mL de solución/día).

Prevención de recurrencia de episodios maníacos en el trastorno bipolar I: para prevenir la recurrencia de episodios maníacos en pacientes que han estado recibiendo aripiprazol como monoterapia o terapia combinada, continúe la terapia con la misma dosis. Los ajustes de la dosis diaria, incluida la reducción de la dosis, deben considerarse en función del estado clínico.

Poblaciones especiales.

*Población pediátrica*

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años de edad y mayores: la dosis recomendada para ARIZOL solución oral de 1 mg/mL es 10 mg/día administrados en un horario de una vez al día, independientemente de las comidas. El tratamiento debe iniciarse con 2 mg (usando ARIZOL solución oral 1 mg/mL) durante 2 días, titulado a 5 mg durante 2 días adicionales para alcanzar la dosis diaria recomendada de 10 mg. Cuando sea apropiado, los aumentos de dosis posteriores se deben administrar en incrementos de 5 mg sin exceder la dosis diaria máxima de 30 mg (ver sección 5.1). ARIZOL solución oral de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

1 mg/mL es efectiva en un rango de dosis de 10 a 30 mg/día. No se ha demostrado una eficacia mejorada a dosis superiores a una dosis diaria de 10 mg, aunque algunos los pacientes individuales pueden beneficiarse de una dosis más alta.

ARIZOL no se recomienda el uso de solución oral de 1 mg/mL en pacientes con esquizofrenia en menores de 15 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.8 y 5.1).

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años y mayores: la dosis recomendada para ARIZOL solución oral de 1 mg/mL es 10 mg/día administrados en un horario de una vez al día sin tener en cuenta las comidas. El tratamiento debe iniciarse con 2 mg (usando ARIZOL solución oral 1 mg/mL) durante 2 días, titulado a 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 las 12 semanas. No se ha demostrado una eficacia mejorada a dosis superiores a una dosis diaria de 10 mg, y una dosis diaria de 30 mg se asocia con una incidencia sustancialmente mayor de efectos no deseados significativos, incluidos eventos relacionados con síntomas extrapiramidales (SEP) EPS, somnolencia, fatiga y aumento de peso (ver sección 4.8). Por lo tanto, las dosis superiores a 10 mg/día solo deben usarse 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 experimentar eventos adversos asociados con aripiprazol. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ARIZOL solución oral de 1 mg/mL en pacientes menores de 13 años (ver secciones 4.8 y 5.1).

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

Tics asociados con el trastorno de Tourette: aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de ARIZOL solución oral de 1 mg/mL en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

**Deterioro hepático**

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes, la dosificación debe administrarse con precaución. Sin embargo, la dosis diaria máxima de 30 mg debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

**Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**~~Adulto Mayor~~ Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la eficacia de ARIZOL solución oral de 1 mg/mL en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I en pacientes de 65 años o más. Debido a la mayor sensibilidad de esta población, se debe considerar una dosis inicial más baja cuando los factores clínicos lo justifiquen (ver sección 4.4).

**Género**

No se requiere ajuste de dosis para pacientes femeninos en comparación con pacientes masculinos (ver sección 5.2).

**Personas fumadoras**

Según la vía metabólica del aripiprazol, no se requiere ajuste de dosis para los fumadores (ver sección 4.5).

**Ajustes de dosis debido a interacciones**

Cuando se produce la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2D6 con aripiprazol, se debe reducir la dosis de aripiprazol. Cuando el inhibidor CYP3A4 o CYP2D6 se retira de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol debe aumentarse (ver sección 4.5). Cuando se produce la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4 con aripiprazol, se debe aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando el inductor de CYP3A4 se retira de la terapia de combinación, la dosis de aripiprazol se debe reducir a la dosis recomendada (ver sección 4.5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL***Método de administración*

ARIZOL 1 mg/mL solución oral es para uso oral.

**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**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejora en el estado clínico del paciente puede llevar varios días hasta algunas semanas. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca durante este período.

**Conducta suicida ~~Suicidio~~**

La aparición de conducta suicida es inherente a las enfermedades psicóticas y los trastornos del estado de ánimo y, en algunos casos, se ha informado poco después del inicio o el cambio de la terapia antipsicótica, incluido el tratamiento con aripiprazol (ver sección 4.8). La estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia antipsicótica.

Los resultados de un estudio epidemiológico sugirieron que no había un mayor riesgo de suicidio con aripiprazol en comparación con otros antipsicóticos en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. No hay datos pediátricos suficientes para evaluar este riesgo en pacientes más jóvenes (menores de 18 años), pero hay evidencia de que el riesgo de suicidio persiste más allá de las primeras 4 semanas de tratamiento para los antipsicóticos atípicos, incluido el aripiprazol.

**~~Desórdenes~~ Alteraciones cardiovasculares**

El aripiprazol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías en la conducción), enfermedad cerebrovascular, afecciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos ~~productos~~) o hipertensión, incluso acelerada o maligna. Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, todos los posibles factores de riesgo para TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con ARIZOL solución oral de 1 mg/mL y deben tomarse medidas preventivas.

**~~Prolongación del intervalo QT~~ QT prolongación**

En ensayos clínicos de aripiprazol, la incidencia de prolongación del intervalo QT fue comparable a la del placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, aripiprazol debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8).

**Discinesia tardía**

En ensayos clínicos de un año o menos de duración, hubo informes poco frecuentes de discinesia emergente durante el tratamiento con aripiprazol. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente con ARIZOL solución oral 1 mg/mL, se debe considerar la reducción o la suspensión de la dosis (ver sección 4.8). Estos síntomas pueden deteriorarse temporalmente o incluso pueden surgir después de la interrupción del tratamiento.

**Otros síntomas extrapiramidales**

En ensayos clínicos pediátricos de aripiprazol se observaron acatisia y parkinsonismo. Si aparecen signos y síntomas de otros ~~SEP EPS~~ en un paciente que toma ARIZOL solución oral 1 mg/mL, se debe considerar la reducción de la dosis y la estrecha monitorización clínica.

**Síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

~~NMS~~ **SNM** es un complejo de síntomas potencialmente fatal asociado con medicamentos antipsicóticos. En ensayos clínicos, se informaron casos raros de SNM durante el tratamiento con aripiprazol. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Sin embargo, también se han reportado niveles elevados de creatina fosfoquinasa y rabdomiólisis, no necesariamente asociados con el SNM. Si un paciente desarrolla signos y síntomas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

indicativos de SNM, o se presenta con fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los principios activos antipsicóticos, incluido ARIZOL solución oral 1 mg/mL.

**Precaución Convulsiones**

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

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.

**Aumento de la mortalidad**

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

**Reacciones adversas cerebrovasculares**

En los mismos ensayos, se informaron reacciones adversas cerebrovasculares (p. Ej., Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluidas muertes, en pacientes (edad media: 84 años; rango: 78-88 años). En general, el 1,3% de los pacientes tratados con aripiprazol informaron reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con placebo en estos ensayos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en uno de estos ensayos, un ensayo de dosis fija, hubo una relación dosis-respuesta significativa para las reacciones adversas cerebrovasculares en pacientes tratados con aripiprazol (ver sección 4.8).

ARIZOL solución oral 1 mg/mL no está indicada para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia.

**Hiperglucemia y diabetes mellitus.**

Se ha notificado hiperglucemia extrema, en algunos casos y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos atípicos, incluido aripiprazol. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a complicaciones graves incluyen obesidad y antecedentes familiares de diabetes. En los ensayos clínicos con aripiprazol, no hubo diferencias significativas en las tasas de incidencia de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia (incluida la diabetes) o en los valores anormales de laboratorio de glucemia en comparación con el placebo. Las estimaciones precisas de riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con aripiprazol y con otros medicamentos antipsicóticos atípicos no están disponibles para permitir comparaciones directas. Se debe observar a los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ARIZOL solución oral 1 mg/mL, para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus deben monitorizarse regularmente para ver si empeora el control de la glucosa (ver sección 4.8).

**Hipersensibilidad**

Al igual que con otros medicamentos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, caracterizadas por síntomas alérgicos, con aripiprazol (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 el aumento de peso, ~~estilo de vida poco saludable mal gestionado la vida — estilo~~, y podría dar lugar a complicaciones graves. El aumento de peso se ha informado de post-comercialización entre los pacientes ~~con prescripción de~~ aripiprazol ~~prescritos~~. Cuando se ve, generalmente es en aquellos con factores de riesgo significativos, como antecedentes de diabetes, trastorno de la tiroides o adenoma pituitario. En ensayos clínicos, no se ha demostrado que aripiprazol induzca un aumento de peso clínicamente relevante en adultos (ver sección 5.1). En ensayos clínicos de pacientes adolescentes con ~~trastorno manía~~ bipolar, se ha demostrado que el aripiprazol está asociado con el aumento de peso después de 4 semanas de tratamiento. El aumento de peso debe controlarse en pacientes adolescentes con ~~trastorno manía~~ bipolar. Si el aumento de peso es clínicamente significativo, se debe considerar la reducción de la dosis (ver sección 4.8).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de medicamentos antipsicóticos, incluido el aripiprazol. El aripiprazol y otras sustancias activas antipsicóticas deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

**~~Juego patológico~~ Adicción patológica al juego**

Se han informado informes posteriores a la comercialización sobre **adicción al juego patológico** entre los pacientes a los que se les recetó aripiprazol, independientemente de si estos pacientes tenían antecedentes previos de juego. Los pacientes con antecedentes previos de **adicción al juego patológico** pueden estar en mayor riesgo y deben controlarse cuidadosamente (ver sección 4.8).

**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).**

**Pacientes con comorbilidad de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**

A pesar de la alta frecuencia de comorbilidad del trastorno bipolar I y el TDAH, existen datos de seguridad muy limitados sobre el uso concomitante de aripiprazol y estimulantes; por lo tanto, mucho cuidado debe tomarse cuando estos medicamentos son co-administrados.

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

Debido a su antagonismo del receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico, el aripiprazol tiene el potencial de potenciar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.

Dados los efectos primarios del aripiprazol en el SNC, se debe tener precaución cuando se toma aripiprazol en combinación con alcohol u otros medicamentos del SNC con reacciones adversas superpuestas como la sedación (ver sección 4.8).

Si el aripiprazol se administra concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan prolongación del intervalo QT o desequilibrio electrolítico, se debe tener precaución.

**Posibilidad de que otros medicamentos afecten al aripiprazol**

Un bloqueador de ácido gástrico, **como** el antagonista H2 famotidina, reduce la tasa de absorción de aripiprazol, pero este efecto no se considera clínicamente relevante. Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías que involucran las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, pero no las enzimas CYP1A. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para los fumadores.

**Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6**

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP2D6 (quinidina) aumentó el AUC de aripiprazol en un 107%, mientras que la  $C_{máx}$  no se modificó. El AUC y  $C_{máx}$  de dehidro-aripiprazol, el metabolito activo, disminuyeron en 32% y 47%, respectivamente. La dosis de aripiprazol debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis prescrita cuando se produce la administración concomitante de aripiprazol con quinidina. Se puede esperar que otros inhibidores potentes de CYP2D6, como la fluoxetina y la paroxetina, tengan efectos similares y, por lo tanto, se deben aplicar reducciones de dosis similares.

**Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4**

En un ensayo clínico en sujetos sanos, un potente inhibidor de CYP3A4 (ketoconazol) aumentó el AUC y la  $C_{máx}$  de aripiprazol en un 63% y un 37%, respectivamente. El AUC y  $C_{máx}$  de dehidro-aripiprazol se incrementó en 77% y 43%, respectivamente. En los metabolizadores lentos del CYP2D6, el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede dar lugar a concentraciones plasmáticas más altas de aripiprazol en comparación con los metabolizadores **rápidos extensivos** del CYP2D6.

Cuando se considera la administración concomitante de ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 con aripiprazol, los beneficios potenciales deben superar los riesgos potenciales para el paciente. Cuando se produce la administración concomitante de ketoconazol con aripiprazol, la dosis de aripiprazol debe reducirse a aproximadamente la mitad de la dosis prescrita. Se puede esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4, como el itraconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH, tengan efectos similares y, por lo tanto, se deben aplicar reducciones de dosis similares.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

Tras la interrupción del inhibidor CYP2D6 o CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe aumentarse hasta el nivel previo al inicio de la terapia concomitante.

Cuando los inhibidores débiles de CYP3A4 (p. Ej., diltiazem o escitalopram) o CYP2D6 se usan concomitantemente con aripiprazol, pueden esperarse aumentos moderados en las concentraciones de aripiprazol.

**Carbamazepina y otros inductores de CYP3A4**

Después de la administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A4, las medias geométricas de  $C_{máx}$  y AUC para aripiprazol fueron 68% y 73% más bajas, respectivamente, en comparación con cuando se administró aripiprazol solo (30 mg). De manera similar, para el deshidroaripiprazol, las medias geométricas de  $C_{máx}$  y AUC después de la administración conjunta de carbamazepina fueron 69% y 71% más bajas, respectivamente, que las que siguieron al tratamiento con aripiprazol solo.

La dosis de aripiprazol debe duplicarse cuando la administración concomitante de aripiprazol se produce con carbamazepina. Se puede esperar que otros inductores potentes de CYP3A4 (como rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y hierba de San Juan) tengan efectos similares y, por lo tanto, se deben aplicar aumentos de dosis similares. Tras la interrupción de los potentes inductores de CYP3A4, la dosis de aripiprazol debe reducirse a la dosis recomendada.

**Valproato y litio**

Cuando el valproato o el litio se administraron concomitantemente con aripiprazol, no hubo cambios clínicamente significativos en las concentraciones de aripiprazol. **Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra valproato o litio con aripiprazol.**

**Síndrome serotoninérgico**

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes que toman aripiprazol, y pueden aparecer posibles signos y síntomas de esta afección, especialmente en casos de uso concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos, como **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina** (SSRI/SNRI), o con medicamentos que se sabe que aumentan el aripiprazol. concentraciones (ver sección 4.8).

**Posibilidad de que aripiprazol afecte a otros medicamentos.**

En estudios clínicos, las dosis de 10-30 mg/día de aripiprazol no tuvieron un efecto significativo sobre el metabolismo de los sustratos de CYP2D6 (proporción de dextrometorfano/3-metoximorfano), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (dextrometorfano). Además, el aripiprazol y el deshidroaripiprazol no mostraron potencial para alterar el metabolismo mediado por CYP1A2 *in vitro*. Por lo tanto, es poco probable que el aripiprazol cause interacciones de medicamentos clínicamente importantes mediadas por estas enzimas.

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

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia****Embarazo**

No existen ensayos adecuados y bien controlados de aripiprazol en mujeres embarazadas. Se han reportado anomalías congénitas; sin embargo, no se pudo establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios en animales no pudieron excluir la posible toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o si tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con aripiprazol. Debido a la información de seguridad insuficiente en humanos y las preocupaciones planteadas por los estudios de reproducción animal, este medicamento no debe usarse en el embarazo a menos que el beneficio esperado justifique claramente el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluido el aripiprazol) durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de sufrir reacciones adversas, incluidos síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben ser monitoreados cuidadosamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL

## Lactancia

Aripiprazol y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se debe recomendar a los pacientes que no amamenten si están tomando aripiprazol. Algunos pacientes pediátricos con trastorno bipolar I tienen una mayor incidencia de somnolencia y fatiga (ver sección 4.8).

**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**

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe advertir a los pacientes sobre la operación de máquinas peligrosas, incluidos los vehículos de motor, **debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso o visual, como sedación, somnolencia, síncope, visión borrosa, diplopía** hasta que estén razonablemente seguros de que el aripiprazol no los afecta negativamente.

**4.8. Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

**Todas las reacciones adversas a medicamentos (RAM)** ~~Todos los ADR~~ se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia; 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 desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso posterior a la comercialización no puede determinarse, ya que se derivan de informes espontáneos. En consecuencia, la frecuencia de estos eventos adversos se califica como "no conocida"

	<b>Frecuente Común</b>	<b>Poco frecuentes común</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático.</b>			Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunitario.</b>			Reacción alérgica (p. Ej., Reacción anafiláctica, angioedema, incluyendo inflamación de la lengua, edema lingual, edema facial, prurito o urticaria)
<b>Desórdenes Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia	<del>Coma</del> <b>Coma</b> diabético hiperosmolar Cetoacidosis diabética Hiperglucemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición.</b>	Diabetes mellitus	Hiperglucemia	Hiponatremia Anorexia Peso disminuido Aumento de peso
<b>Trastornos Desórdenes psiquiátricos</b>	Insomnio Ansiedad Inquietud	Depresión, Hipersexualidad	Intento de suicidio, ideación suicida y suicidio completo (ver sección 4.4) Juego patológico Agresión Agitación Nerviosismo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Acatisia Trastorno extrapiramidal	Discinesia tardía Disonía	Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Convulsión de Gran mal

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL

	Temblores Dolor de cabeza Sedación Somnolencia Mareo		Síndrome serotoninérgico <b>Trastorno</b> <del>Desorden</del> del habla
Trastornos oculares	Visión borrosa	Diplopía <b>Fotofobia</b>	<b>Crisis oculógica</b>
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Muerte súbita inexplicable Torsades de Pointes <b>Prolongación del intervalo QT</b> Arritmias ventriculares Paro cardíaco Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Tromboembolismo venoso (incluida la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda) Hipertensión Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		Hipo	Neumonía por aspiración Laringoespasma Espasmo orofaríngeo
<del>Trastornos</del> <b>Trastornos</b> <del>Desórdenes</del> gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Náusea Hipersecreción salival Vómitos		Pancreatitis Disfagia Diarrea Malestar abdominal Malestar estomacal
Trastornos hepatobiliares.			Falla hepática Hepatitis Ictericia Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) Aumento de la fosfatasa alcalina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.			Erupción Reacción de fotosensibilidad Alopecia Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.			Rabdomiólisis Mialgia <b>Rigidez musculoesquelética</b>
Trastornos renales y urinarios.			Incontinencia urinaria Retención urinaria
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales.			Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (ver sección 4.6)
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.			Priapismo
<del>Trastornos</del> <b>Trastornos</b> <del>Desórdenes</del> generales y condiciones	Fatiga		Trastorno de regulación de la temperatura (p. Ej., Hipotermia, pirexia)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

administrativas del sitio			Dolor en el pecho Edema periférico
Exploraciones complementarias Investigaciones			Aumento de glucosa en sangre Aumento de la hemoglobina glucosilada Fluctuación de glucosa en sangre Aumento de la creatinafosfoquinasa

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síntomas extrapiramidales (**SEP EPS**)

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

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

Acatisia

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

Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protuberancia de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor severidad con alta potencia y a dosis más altas de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de edad más jóvenes.

Prolactina

En los ensayos clínicos para las indicaciones aprobadas y posteriores a la comercialización, se observó un aumento y una disminución de la prolactina sérica en comparación con el valor inicial con aripiprazol (sección 5.1).

Parámetros de laboratorio

Las comparaciones entre aripiprazol y placebo en las proporciones de pacientes que experimentan cambios potencialmente clínicamente significativos en el laboratorio de rutina y los parámetros lipídicos (ver sección 5.1) no revelaron diferencias médicamente importantes. Se observaron elevaciones de CPK (creatina fosfoquinasa), generalmente transitorias y asintomáticas, en el 3,5% de los pacientes tratados con aripiprazol en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo.

Población pediátrica

Esquizofrenia en adolescentes de 15 años y mayores.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

(y con mayor frecuencia que el placebo): la somnolencia/sedación y el trastorno extrapiramidal se informaron con mucha frecuencia ( $\geq 1/10$ ), y la boca seca, aumento del apetito e hipotensión ortostática se informó con frecuencia ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). El perfil de seguridad en un ensayo de extensión abierta de 26 semanas fue similar al observado en el ensayo a corto plazo controlado con placebo.

El perfil de seguridad de un ensayo controlado con placebo doble ciego a largo plazo también fue similar, excepto por las siguientes reacciones que se informaron con más frecuencia que los pacientes pediátricos que tomaron placebo: disminución de peso, aumento de insulina en sangre, arritmia y leucopenia se informaron con frecuencia ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). En la población de esquizofrenia adolescente agrupada (13-17 años) con exposición de hasta 2 años, la incidencia de niveles **séricos** de prolactina bajos en suero en mujeres ( $< 3$  ng/mL) y hombres ( $< 2$  ng/mL) fue del 29,5% y 48,3%, respectivamente. En la población de esquizofrenia adolescente (13-17 años) con exposición al aripiprazol de 5 a 30 mg hasta 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 con esquizofrenia adolescente (13-17 años) y pacientes bipolares tratados con aripiprazol, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres ( $< 3$  ng/mL) y hombres ( $< 2$  ng/mL) fue del 37,0% y 59,4%, respectivamente.

Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en adolescentes de 13 años y mayores

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

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

Los cambios medios en el peso corporal en adolescentes con trastorno bipolar I a las 12 y 30 semanas para aripiprazol fueron 2,4 Kg y 5,8 Kg, y para placebo 0,2 Kg y 2,3 Kg, respectivamente.

En la población pediátrica, se observó somnolencia y fatiga con mayor frecuencia en pacientes con trastorno bipolar en comparación con pacientes con esquizofrenia.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas ~~a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.~~

#### 4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

En los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se identificó una sobredosis aguda accidental o intencional de aripiprazol solo en pacientes adultos con dosis estimadas reportadas de hasta 1.260 mg sin muertes. Los signos y síntomas potencialmente importantes desde el punto de vista médico incluyen letargo, aumento de la presión arterial, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos y diarrea. Además, se han recibido informes de sobredosis accidental con aripiprazol solo (hasta 195 mg) en niños sin muertes. Los signos y síntomas potencialmente graves desde el punto de vista médico incluidos incluyen somnolencia, pérdida transitoria de la conciencia y síntomas extrapiramidales.

Manejo de sobredosis

El manejo de la sobredosis debe concentrarse en la terapia de apoyo, el mantenimiento de una vía aérea adecuada, la oxigenación y la ventilación, y el manejo de los síntomas. Se debe considerar la posibilidad de la participación de múltiples medicamentos. Por lo tanto, la monitorización cardiovascular debe iniciarse de inmediato y debe incluir una monitorización electrocardiográfica continua para detectar posibles arritmias. Después de cualquier sobredosis confirmada o sospechada con aripiprazol, se debe continuar con la supervisión médica y el monitoreo hasta que el paciente se recupere.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****Hemodiálisis**

Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con aripiprazol, es poco probable que la hemodiálisis sea útil en el tratamiento de una sobredosis, ya que el aripiprazol está altamente unido a las proteínas plasmáticas.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antipsicóticos, código ATC: N05AX12.

**Mecanismo de acción**

Se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol en la esquizofrenia y el trastorno bipolar I está mediada por una combinación de agonismo parcial en los receptores de dopamina D2 y serotonina 5HT1a y el antagonismo de los receptores de serotonina 5HT2a. El aripiprazol exhibió propiedades antagonistas en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y propiedades agonistas en modelos animales de hipoactividad dopaminérgica. El aripiprazol exhibió una alta afinidad de unión *in vitro* por los receptores de dopamina D2 y D3, serotonina 5HT1a y 5HT2a y una afinidad moderada por los receptores de dopamina D4, serotonina 5HT2c y 5HT7, alfa-1 adrenérgico e histamina H1. El aripiprazol también exhibió una afinidad de unión moderada por el sitio de recaptación de serotonina y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos. La interacción con receptores distintos de los subtipos de dopamina y serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos del aripiprazol.

Las dosis de aripiprazol que varían de 0,5 a 30 mg administradas una vez al día a sujetos sanos durante 2 semanas produjeron una reducción dependiente de la dosis en la unión de 11 C-racloprida, un ligando del receptor D2/D3, al caudado y al putamen detectados por tomografía por emisión de positrones.

**Eficacia clínica y seguridad****Esquizofrenia**

En tres ensayos a corto plazo (4 a 6 semanas) controlados con placebo que incluyeron 1.228 pacientes adultos esquizofrénicos, que presentaban síntomas positivos o negativos, el aripiprazol se asoció con mejoras estadísticamente significativamente mayores en los síntomas psicóticos en comparación con el placebo.

El aripiprazol es efectivo para mantener la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inicial al tratamiento. En un ensayo controlado con haloperidol, la proporción de pacientes respondedores que mantuvieron la respuesta al medicamento a las 52 semanas fue similar en ambos grupos (aripiprazol 77% y haloperidol 73%). La tasa de finalización general fue significativamente mayor para los pacientes con aripiprazol (43%) que para el haloperidol (30%). Las puntuaciones reales en las escalas de calificación utilizadas como criterios de valoración secundarios, incluidos PANSS y la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg, mostraron una mejora significativa sobre el haloperidol. En un ensayo de 26 semanas controlado con placebo en pacientes adultos estabilizados con esquizofrenia crónica, el aripiprazol tuvo una reducción significativamente mayor en la tasa de recaída, 34% en el grupo de aripiprazol y 57% en placebo.

**Aumento de peso:**

En ensayos clínicos, no se ha demostrado que aripiprazol induzca un aumento de peso clínicamente relevante. En un estudio multinacional de esquizofrenia, doble ciego, controlado por olanzapina de 26 semanas que incluyó a 314 pacientes adultos y donde el punto final primario fue el aumento de peso, significativamente menos pacientes tuvieron al menos un 7% de aumento de peso sobre la línea de base (es decir una ganancia de al menos 5,6 Kg para un peso medio de referencia de ~ 80,5 Kg) en aripiprazol (n = 18, o 13% de los pacientes evaluables), en comparación con la olanzapina (n = 45, o 33% de los pacientes evaluables).

**Parámetros lipídicos:**

En un análisis agrupado sobre parámetros lipídicos de ensayos clínicos controlados con placebo en adultos, no se ha demostrado que el aripiprazol induzca alteraciones clínicamente relevantes en los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL.

-Colesterol total: la incidencia de cambios en los niveles normales (< 5,18 mmol/L) a alto (≥ 6,22 mmol/L) fue 2,5% para aripiprazol y 2,8% para placebo y el cambio medio desde el inicio fue -0,15 mmol/L (95 % CI: -0,182; -0,115) para aripiprazol y -0,11 mmol/L (IC 95%: -0,148; -0,066) para placebo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL

- Triglicéridos en ayunas rápidos: la incidencia de cambios en los niveles normales ( $< 1,69$  mmol/L) a alto ( $\geq 2,26$  mmol/L) fue de 7,4% para aripiprazol y 7,0% para placebo y el cambio medio desde el inicio fue de  $-0,11$  mmol/L (95 % CI:  $-0,182$ ;  $-0,046$ ) para aripiprazol y  $-0,07$  mmol/L (IC 95%:  $-0,148$ ;  $0,007$ ) para placebo.

-HDL: la incidencia de cambios en los niveles normales ( $\geq 1,04$  mmol/L) a bajo ( $< 1,04$  mmol/L) fue de 11,4% para aripiprazol y 12,5% para placebo y el cambio medio desde el inicio fue de  $-0,03$  mmol/L (95% IC:  $-0,046$ ;  $-0,017$ ) para aripiprazol y  $-0,04$  mmol/L (IC 95%:  $-0,056$ ;  $-0,022$ ) para placebo.

-LDL en ayunas rápidos: la incidencia de cambios en los niveles normales ( $< 2,59$  mmol/L) a alto ( $\geq 4,14$  mmol/L) fue de 0,6% para aripiprazol y 0,7% para placebo y el cambio promedio desde el inicio fue de  $-0,09$  mmol/L (95 % CI:  $-0,139$ ;  $-0,047$ ) para aripiprazol y  $-0,06$  mmol/L (IC 95%:  $-0,116$ ;  $-0,012$ ) para placebo.

#### Prolactina

Los niveles de prolactina se evaluaron en todos los ensayos de todas las dosis de aripiprazol ( $n = 28.242$ ).

La incidencia de hiperprolactinemia o aumento de la prolactina sérica en pacientes tratados con aripiprazol (0,3%) fue similar a la del placebo (0,2%). Para los pacientes que recibieron aripiprazol, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 42 días y la duración media fue de 34 días.

La incidencia de hiperprolactinemia o disminución de la prolactina sérica en pacientes tratados con aripiprazol fue del 0,4%, en comparación con el 0,02% para los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes que recibieron aripiprazol, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 30 días y la duración media fue de 194 días.

#### Episodios maníacos en el trastorno bipolar I

En dos ensayos de monoterapia de 3 semanas, de dosis flexible, controlados con placebo que incluyeron pacientes con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, el aripiprazol demostró una eficacia superior al placebo en la reducción de los síntomas maníacos durante 3 semanas. Estos ensayos incluyeron pacientes con o sin características psicóticas y con o sin un ciclo rápido.

En un ensayo de monoterapia de 3 semanas, de dosis fija, controlado con placebo que involucró a pacientes con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, el aripiprazol no pudo demostrar una eficacia superior al placebo.

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

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo que incluyó pacientes con un episodio maníaco o mixto de trastorno bipolar I, con o sin características psicóticas, que no respondieron parcialmente a la monoterapia con litio o valproato durante 2 semanas a niveles séricos terapéuticos, la adición de aripiprazol como terapia complementaria resultó en una eficacia superior en la reducción de los síntomas maníacos que la monoterapia con litio o valproato.

En un ensayo de 26 semanas, controlado con placebo, seguido de una extensión de 74 semanas, en maníacos pacientes que alcanzaron la remisión con aripiprazol durante una fase de estabilización antes de la aleatorización, el aripiprazol demostró superioridad sobre el placebo en la prevención de la recurrencia bipolar, principalmente en la prevención de recurrencia en manía, pero no pudo demostrar superioridad sobre placebo en la prevención de recurrencia en depresión.

En un ensayo controlado con placebo de 52 semanas, en pacientes con un episodio maníaco o mixto actual de trastorno bipolar I que alcanzaron una remisión sostenida (puntuajes totales Y-MRS y MADRS  $\leq 12$ ) con aripiprazol (10 mg/día a 30 mg/día) como complemento al litio o al valproato durante 12 semanas consecutivas, el aripiprazol complementario demostró superioridad sobre el placebo con una disminución del riesgo del 46% (razón de riesgo de 0,54) para prevenir la recurrencia bipolar y una reducción del riesgo del 65% (relación de riesgo de 0,35) para prevenir la recurrencia en manía sobre placebo complementario, pero no pudo demostrar superioridad sobre placebo en la prevención de recurrencia en depresión. El aripiprazol complementario demostró superioridad sobre el placebo en la medida de resultado secundaria, escala de Impresión Clínica Global de gravedad de la enfermedad en manía ICG-BP (manía), ~~puntuación de gravedad de enfermedad CGI-BP (manía)~~.

En este ensayo, los pacientes fueron asignados por investigadores con monoterapia abierta de litio o valproato para determinar la falta de respuesta parcial. Los pacientes fueron estabilizados por lo menos 12 semanas consecutivas con la combinación de aripiprazol y el mismo estabilizador del ánimo ~~estado de ánimo estabilizado~~.

Después, los pacientes estabilizados fueron aleatorizados para continuar con el mismo estabilizador del ánimo ~~estado de ánimo estabilizado~~ con aripiprazol o placebo doble ciego. En la fase aleatorizada, se evaluaron cuatro subgrupos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

~~estabilizadores del ánimo~~ ~~estados de ánimo estabilizado~~ ~~subgrupos~~ ~~fueron evaluados en la fase aleatoria~~: aripiprazol + litio; aripiprazol + valproato; placebo + litio; placebo + valproato.

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

**Población pediátrica****Esquizofrenia en adolescentes**

En un ensayo de 6 semanas controlado con placebo que incluyó a 302 pacientes esquizofrénicos adolescentes (13-17 años), que presentaban síntomas positivos o negativos, el aripiprazol se asoció con mejoras estadísticamente significativamente mayores en los síntomas psicóticos en comparación con el placebo.

En un subanálisis de los pacientes adolescentes entre las edades de 15 a 17 años, que representan el 74% de la población total inscrita, se observó un mantenimiento del efecto durante el ensayo de extensión abierta de 26 semanas.

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

**Episodios maníacos en el trastorno bipolar I en niños y adolescentes**

El aripiprazol se estudió en un ensayo controlado con placebo de 30 semanas en el que participaron 296 niños y adolescentes (10-17 años), que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicóticas y tuvieron una Y-MRS puntuación  $\geq 20$  al inicio del estudio. Entre los pacientes incluidos en el análisis primario de eficacia, 139 pacientes tenían un diagnóstico con comorbilidad actual de TDAH.

El aripiprazol fue superior al placebo en el cambio desde el inicio en la semana 4 y en la semana 12 en la puntuación total Y-MRS. En un análisis post hoc, la mejora con respecto al placebo fue más pronunciada en los pacientes con comorbilidad asociada de TDAH en comparación con el grupo sin TDAH, donde no hubo diferencia con el placebo. La prevención de recurrencia no se estableció.

**Tabla 1: Mejora media de la puntuación basal de YMRS por comorbilidad psiquiátrica.**

<b>Comorbilidades psiquiátricas</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 12</b>	<b>TDAH</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 12</b>
Aripiprazol 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Aripiprazol 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Aripiprazol 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) <sup>a</sup>	7,0	8,2	Placebo (n = 47) <sup>b</sup>	6,3	7,0
<b>Sin comorbilidades psiquiátricas</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 12</b>	<b>Sin TDAH</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 12</b>
Aripiprazol 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Aripiprazol 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Aripiprazol 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

<sup>a</sup> n = 51 en la semana 4

<sup>b</sup> n = 46 en la semana 4

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

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

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

El aripiprazol se estudió en pacientes de 6 a 17 años en dos de 8 semanas, ensayos placebo - controlado [de una sola dosis flexible (2-15 mg/día) y una dosis fija (5, 10, o 15 mg/día)] y en un ensayo abierto de 52 semanas. La dosificación en estos ensayos se inició a 2 mg/día, aumentó a 5 mg/día después de una semana y aumentó en 5 mg/día en incrementos semanales a la dosis objetivo. Más del 75% de los pacientes tenían menos de 13 años. El aripiprazol demostró una eficacia estadísticamente superior en comparación con el placebo en la subescala de Irritabilidad de la Lista de verificación de comportamiento aberrante. Sin embargo, la relevancia clínica de este hallazgo no se ha establecido. El perfil de seguridad incluyó aumento de peso y cambios en los niveles de prolactina. La duración del estudio de seguridad a largo plazo se limitó a 52 semanas. En los ensayos combinados, la incidencia de niveles bajos de prolactina en suero en mujeres (< 3 ng/mL) y hombres (< 2 ng/mL) en pacientes tratados con aripiprazol fue 27/46 (58,7%) y 258/298 (86,6%), respectivamente. En los ensayos controlados con placebo, el aumento de peso promedio fue de 0,4 Kg para el placebo y 1,6 Kg para el aripiprazol. El aripiprazol también se estudió en un ensayo de mantenimiento a largo plazo controlado con placebo. Después de una estabilización de 13-26 semanas con aripiprazol (2-15 mg/día), los pacientes con una respuesta estable se mantuvieron con aripiprazol o se los sustituyó con placebo durante 16 semanas más. Las tasas de recaída de Kaplan-Meier en la semana 16 fueron del 35% para aripiprazol y del 52% para placebo; La razón de riesgo de recaída dentro de las 16 semanas (aripiprazol/placebo) fue de 0,57 (diferencia no estadísticamente significativa). El aumento de peso medio durante la fase de estabilización (hasta 26 semanas) con aripiprazol fue de 3,2 Kg, y se observó un aumento medio adicional de 2,2 Kg para aripiprazol en comparación con 0,6 Kg para placebo en la segunda fase (16 semanas) del ensayo. Los síntomas extrapiramidales se informaron principalmente durante la fase de estabilización en el 17% de los pacientes, y el temblor representó el 6,5%.

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

La eficacia del aripiprazol se estudió en sujetos pediátricos con trastorno de Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas, utilizando un diseño de grupo de tratamiento basado en el peso de dosis fija durante el rango de dosis de 5 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg. Los pacientes tenían entre 7 y 17 años de edad y presentaron un puntaje promedio de 30 en el puntaje de tic total en la escala de gravedad global de tic de Yale (TTS-YGTSS) al inicio del estudio. El aripiprazol mostró una mejora en el cambio de TTS-YGTSS desde el inicio hasta la semana 8 de 13,35, para el grupo de dosis baja (5 mg o 10 mg) y 16,94 para el grupo de dosis alta (10 mg o 20 mg) en comparación con una mejora de 7,09 en el grupo placebo.

La eficacia del aripiprazol en sujetos pediátricos con síndrome de Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) también se evaluó en un rango de dosis flexible de 2 mg/día a 20 mg/día y una dosis inicial de 2 mg, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado durante 10 semanas en Corea del Sur. Los pacientes tenían entre 6 y 18 años y presentaban una puntuación promedio de 29 en TTS-YGTSS al inicio del estudio. El grupo de aripiprazol mostró una mejora de 14,97 en el cambio de TTS-YGTSS desde el inicio hasta la semana 10 en comparación con una mejora de 9,62 en el grupo de placebo. En estos dos ensayos a corto plazo, no se ha establecido la relevancia clínica de los hallazgos de eficacia, considerando la magnitud del efecto del tratamiento en comparación con el gran efecto placebo y los efectos poco claros con respecto al funcionamiento psicosocial. No hay datos a largo plazo disponibles con respecto a la eficacia y la seguridad de aripiprazol en este trastorno fluctuante.

~~La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con aripiprazol en uno o más subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esquizofrenia y en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).~~

**5.2. Propiedades farmacocinéticas****Absorción**

El aripiprazol se absorbe bien, y las concentraciones plasmáticas máximas se producen dentro de las 3-5 horas posteriores a la administración. El aripiprazol sufre un metabolismo pre-sistémico mínimo. La biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del comprimido es del 87%. No hay efecto de una comida rica en grasas en la farmacocinética de aripiprazol.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****Distribución**

El aripiprazol se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 4,9 L/Kg, lo que indica una amplia distribución extravascular. A concentraciones terapéuticas, el aripiprazol y el deshidroaripiprazol se unen en más del 99% a las proteínas plasmáticas séricas, uniéndose principalmente a la albúmina.

**Biotransformación**

El aripiprazol se metaboliza ampliamente en el hígado principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Según los estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación e hidroxilación de aripiprazol, y la CYP3A4 cataliza la N-dealquilación. El aripiprazol es el resto del medicamento predominante en la circulación sistémica. En estado estacionario, el deshidroaripiprazol, el metabolito activo, representa aproximadamente el 40% del AUC de aripiprazol en plasma.

**Eliminación**

La vida media de eliminación del aripiprazol es de aproximadamente 75 horas en metabolizadores lentos de CYP2D6 y aproximadamente 146 horas en metabolizadores lentos de CYP2D6.

El aclaramiento corporal total de aripiprazol es de 0,7 mL/min/Kg, que es principalmente hepático.

Después de una dosis oral única de aripiprazol marcado con [14 C], aproximadamente el 27% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60% en las heces. Menos del 1% del aripiprazol inalterado se excretó en la orina y aproximadamente el 18% se recuperó sin cambios en las heces.

**Solución Oral**

El aripiprazol se absorbe bien cuando se administra por vía oral como solución. A dosis equivalentes, las concentraciones plasmáticas máximas de aripiprazol (C<sub>máx</sub>) de la solución fueron algo más altas, pero la exposición sistémica (AUC) fue equivalente a los comprimidos las tabletas. En un estudio de biodisponibilidad relativa que compara la farmacocinética de 30 mg de aripiprazol como solución oral con comprimidos tabletas de 30 mg de aripiprazol en sujetos sanos, la relación solución/comprimidos tableta de medias geométricas valores geométricos-medios de C<sub>máx</sub> fue 122% (N = 30). La farmacocinética de dosis única de aripiprazol fue lineal y proporcional a la dosis.

**Farmacocinética en grupos especiales de pacientes.****Población pediátrica**

La farmacocinética de aripiprazol y dehidroaripiprazol en pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad fue similar a la de los adultos después de corregir las diferencias en los pesos corporales.

**Adulto Mayor**

No existen diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos adultos mayores y adultos jóvenes sanos, ni hay un efecto detectable de la edad en un análisis farmacocinético de la población en pacientes esquizofrénicos.

**Género**

No existen diferencias en la farmacocinética de aripiprazol entre sujetos sanos masculinos y femeninos ni hay ningún efecto detectable del género en un análisis farmacocinético poblacional en pacientes esquizofrénicos.

**Fumador**

La evaluación farmacocinética de la población no ha revelado evidencia de efectos clínicamente significativos del tabaquismo en la farmacocinética de aripiprazol.

**Género Etnia**

La evaluación farmacocinética de la población no mostró evidencia de diferencias relacionadas con la raza en la farmacocinética de aripiprazol.

**Insuficiencia renal**

Se encontró que las características farmacocinéticas de aripiprazol y dehidroaripiprazol son similares en pacientes con enfermedad renal grave en comparación con sujetos jóvenes sanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****Deterioro hepático**

Un estudio de dosis única en sujetos con diversos grados de cirrosis hepática (clases A, B y C de Child-Pugh) no reveló un efecto significativo de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de aripiprazol y deshidroaripiprazol, pero el estudio incluyó solo 3 pacientes con cirrosis hepática de clase C, que es insuficiente para sacar conclusiones sobre su capacidad metabólica.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Se observaron efectos toxicológicamente significativos sólo a dosis o exposiciones que eran suficientemente en exceso de la dosis máxima en humanos o exposición, lo que indica que estos efectos fueron limitados o sin relevancia para el uso clínico. Estos incluyen: dosis - dependiente de la toxicidad adrenocortical (acumulación de pigmento lipofuscina y/o la pérdida de células de parénquima) en ratas después de 104 semanas en 20 a 60 mg/Kg/día (de 3 a 10 veces el AUC media en estado estacionario a la dosis máxima recomendada humana) y aumento de carcinomas adrenocorticales y adenomas/carcinomas adrenocorticales combinados en ratas hembras a 60 mg/Kg/día (10 veces el AUC medio en estado estacionario a la dosis humana máxima recomendada).

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

Un hallazgo adicional fue la coleditiasis como consecuencia de la precipitación de sulfatos conjugados de metabolitos hidroxilados de aripiprazol en la bilis de los monos después de la administración oral repetida de 25 a 125 mg/Kg/día (1 a 3 veces el AUC medio en estado estacionario al máximo dosis clínica recomendada o 16 a 81 veces la dosis humana máxima recomendada basada en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, las concentraciones de sulfato de hidroxiaripiprazol ~~la sul-ph-comieron conjugados de aripiprazol hidrox~~ en la bilis humana en la dosis más alta propuesta, 30 mg por día, no más de 6% de las concentraciones biliares fueron encontradas en monos en el estudio de 39 semanas y están debajo (6%) de sus límites de solubilidad *in vitro*.

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

Según los resultados de una gama completa de pruebas de genotoxicidad estándar, el aripiprazol se consideró no genotóxico. El aripiprazol no perjudicó la fertilidad en los estudios de toxicidad reproductiva.

Toxicidad en el desarrollo, incluyendo osificación fetal retardada dependiente de la dosis y los posibles efectos teratogénicos, se observaron en ratas a dosis resultantes en sub - exposiciones terapéuticas (basada en el AUC) y en conejos a dosis que produjeron exposiciones 3 y 11 veces el AUC media en estado estacionario a la dosis clínica máxima recomendada. La toxicidad materna se produjo a dosis similares a las que provocan toxicidad para el desarrollo.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1. Lista de excipientes**

Hidroxianisol butilado ~~Butilhidroxianisol (E320)~~

Sabor naranja

Ácido ortofosfórico

Propilenglicol

Sucralosa

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Agua purificada

**6.2 Incompatibilidades**

La solución oral no debe diluirse con otros líquidos ni mezclarse con ningún alimento antes de la administración.

**6.3 Período de validez.**

~~2 años~~

~~Después de la primera apertura: 6 meses.~~

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ARIZOL SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

**6.4 Precauciones especiales de conservación.**

~~Almacenar a no más de 25°C Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de almacenamiento.~~  
Conservar en el frasco original para protegerlo de la luz.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tamaño de envase de ~~150 X~~ mL.

~~PET de color ámbar botella cerrada con un tapón de rosca a prueba de niños de polipropileno.~~

~~Cada caja contiene una botella, una pipeta dosificadora de polietileno calibrada de 4 mL y una taza medidora de polipropileno calibrada de 30 mL.~~ De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

**Fabricado por:** Chanelle Medical. Dublín Road, Loughrea, Co. Galway, Irlanda.

**Importado y comercializado por:** Exeltis Chile S.p.A. Príncipe de Gales 5921, oficina 1902, La Reina, Santiago. Chile

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**